N° D'ORDRE
10

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Ernest CERUTTI
Ingénieur Chimiste I. C. B.
Maître-Assistant à la Faculté des Sciences de Besançon

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude des produits de condensation du dioxosuccinate de méthyle avec le paracresol et quelques autres phénols parasubstitués

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 24 Mai 1963 devant la Commission d'examen

MM. R. JACQUEMAIN (Doyen) Président
Ch. PREVOST
J. COLONGE
R. PERROT
J. BERNARD
} Examinateurs

N° D'ORDRE
10

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Ernest CERUTTI
Ingénieur Chimiste I. C. B.
Maître-Assistant à la Faculté des Sciences de Besançon

PREMIÈRE THÈSE

Contribution à l'étude des produits de condensation du dioxosuccinate de méthyle avec le paracrésol et quelques autres phénols parasubstitués

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 24 Mai 1963 devant la Commission d'examen

MM. R. JACQUEMAIN (Doyen) Président
Ch. PREVOST
J. COLONGE
R. PERROT
J. BERNARD
} Examinateurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BESANÇON

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Doyen Honoraire

M. GLANGEAUD

Professeurs Honoraires

MM. BAILLAUD, TRILLAT, VINCENSINI, JULLIEN, THIRY

Maître de Conférences Honoraire

M. GRANIER

Doyen

M. JACQUEMAIN ; Chimie Appliquée

Assesseur

M. MESNAGE ; Chronométrie

Professeurs

MM.	TRONCHET	Botanique	CROISOT	Méthodes Mathématiques de la Physique
	DUFFIEUX	Physique Générale	DELHAYE	Astronomie
	CHATELET	Mathématiques	QUANTIN	Botanique
	PERROT	Chimie Générale	CHALEAT	Mécanique appliquée
	DREYFUSS	Géologie - Minéralogie	RIPPLINGER	Zoologie
	THEOBALD N.	Paléontologie et Géologie stratigraphique	NAHON	Mécanique générale
			BERNARD	Chimie Physique

Professeur Associé

M. KORRINGA ; Physique théorique

Maîtres de Conférences

MM.	RIGAL	Calcul numérique	VIENOT	Physique générale
	POTTIER	Physique des solides	MOTCHANE	Electronique
Mme	ROZIS	Physique Générale	REAL	Zoologie
MM.	THIEBAUT	Géologie - Minéralogie	DEVIN	Chimie générale
	GOMOT	Biologie animale		

Chargés d'Enseignement

MM.	REMOND	Chronométrie	THEOBALD JG.	Physique P.C.B. - S.P.C.N.
	GOUARNE	Mathématiques	VALLEE	Mécanique appliquée

Secrétaire Principal

M. LAMBERT

A mes parents

A ma femme

Témoignage d'affection

A la mémoire de mon très regretté Maître

Le Professeur Joseph Martinet

Témoignage d'affectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur R. Jacquemain
Directeur de l'Institut de Chimie
Doyen de la Faculté des Sciences de Besançon

Hommage respectueux et reconnaissant

Ce travail a été entièrement effectué dans les laboratoires de l'Institut de Chimie de la Faculté des Sciences de Besançon que dirige Monsieur le Doyen Jacquemain. Après avoir été mon Professeur durant les années où je préparais le diplôme d'Ingénieur-chimiste puis la licence ès Sciences, Monsieur Jacquemain a bien voulu m'accepter ensuite dans son service. Il m'est infiniment agréable de lui dire toute ma gratitude pour avoir ainsi guidé mes débuts dans la recherche et l'Enseignement Supérieur. Malgré les tâches multiples qui l'accaparent en tant que Doyen et Directeur de l'Institut de Chimie, Monsieur Jacquemain s'est constamment intéressé à mes recherches, s'évertuant à les faciliter au maximum par ses conseils et sa bienveillante compréhension. Qu'il me soit permis de lui exprimer ici mes sentiments de profonde reconnaissance.

Je voudrais également remercier Monsieur Prévost, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris en lui exprimant ma respectueuse gratitude pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail et pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de faire partie du Jury.

Que Messieurs les Professeurs J. Colonge, Directeur de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon, R. Perrot et J. Bernard de la Faculté des Sciences de Besançon, qui ont également accepté d'examiner ce travail, veuillent bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude. Je dois des remerciements particuliers à Monsieur le Professeur Colonge en tant que Directeur du Laboratoire de Microanalyse organique élémentaire du C.N.R.S. de Lyon qui a exécuté avec précision et diligence la grande majorité des analyses consignées dans la partie expérimentale, et à Monsieur le Professeur Perrot dont les remarques et les conseils m'ont été précieux lors de la rédaction de ce travail.

Je n'aurais garde d'oublier mes collègues de l'Institut de Chimie dont j'ai pu apprécier tout au long de ces années d'efforts la constante sympathie et les encouragements amicaux et à qui je n'ai jamais demandé en vain un conseil ou un service.

Avant d'exposer les résultats de mes recherches qu'il me soit permis de rendre un profond et affectueux hommage à celui qui les a inspirées : le très regretté Professeur Joseph Martinet. C'est à lui que je dois mon orientation définitive vers la chimie et plus précisément vers la chimie organique. Au début de mes études à la Faculté des Sciences de Besançon, à l'âge où le désir de connaître est le plus intense, les leçons de chimie qu'il dispensait bénévolement le soir à de petits groupes d'étudiants, ont été pour moi une révélation. Il fut en effet l'un des premiers en France, dans les années qui suivirent immédiatement la fin de la guerre 1939-45, à utiliser systématiquement les théories modernes de la liaison chimique pour rendre compte, dans la mesure du possible, des propriétés physiques et chimiques des composés organiques et minéraux. Je garde un impérissable souvenir de ces longues soirées studieuses au cours desquelles il nous associa peu à peu, son fils André et moi même, à ses recherches théoriques qui portaient en particulier sur couleur et constitution chimique.

Par la suite, c'est à son initiative que je dois d'avoir entrepris ce travail sur le dioxosuccinate de méthyle. Durant la première année de recherches, il ne cessa de me prodiguer bontés, encouragements et conseils. Très rapidement, hélas, il devait être ravi à notre admiration et à notre affection, emporté par une terrible maladie le 12 décembre 1957. Sa disparition a laissé un grand vide dans le coeur de tous ceux qui l'ont connu et aimé. Mais tout au long de mes recherches, la richesse de son enseignement et l'exemple de ses vertus humaines ont constitué pour moi un inappréciable soutien. Que Madame Martinet veuille bien accepter ici l'hommage de la profonde et respectueuse reconnaissance que je garde à la mémoire de mon Maître, le Professeur J. Martinet. A son fils André, mon ami fidèle et sûr de tous les instants, qui a toujours travaillé en étroite collaboration avec moi et avec lequel j'ai eu souvent de fructueuses discussions, je suis heureux d'exprimer mes sentiments de sincère et affectueuse gratitude.

INTRODUCTION

L'acide dioxytartrique, auquel on attribue généralement la formule du butanetétroldioïque ou acide tétrahydroxysuccinique : $HO_2C - C(OH)_2 - C(OH)_2 - CO_2H$, est connu depuis fort longtemps puisque Barth (1) l'a obtenu pour la première fois en 1880 par action des vapeurs nitreuses sur la pyrocatéchine et quelques uns de ses dérivés. Depuis on l'a préparé beaucoup plus commodément soit à partir du diester nitrique de l'acide tartrique (2, 3, 4, 5), soit par action du brome sur l'acide dihydroxymaléique (6, 7). L'oxydation de l'acide dihydroxymaléique en acide dioxytartrique peut également s'effectuer à l'aide d'une solution iodoiodurée (8), par l'eau de chlore (8) et même au moyen de quinone en solution alcoolique (9). On a d'ailleurs reconnu par la suite (10, 11) que le soi-disant acide dihydroxymaléique a en réalité la structure de l'acide dihydroxyfumarique. L'acide dioxytartrique se présente en cristaux incolores fondant à 114-115° avec décomposition.

L'acide dicétonique libre $HO_2C - CO - CO - CO_2H$ qui se formerait par déshydratation de l'acide dioxytartrique est trop instable pour pouvoir être isolé. Par contre les esters correspondants sont connus, en particulier le butanedionedioate d'éthyle, plus communément appelé dioxosuccinate d'éthyle, lequel a été préparé pour la première fois en 1892 par Anschütz et Parlato (12). Par la suite, de nombreuses publications ont été consacrées à ces esters, pratiquement toutes d'ailleurs concernant l'ester éthylique. Les travaux les plus importants traitent, ainsi que nous le verrons plus loin, soit de réactions de dégradation, soit de l'étude d'oximes et de phénylhydrazones ou de leurs produits de cyclisation. Mais à notre connaissance il n'a été effectué jusqu'à présent aucun essai de condensation de ces esters avec des composés aromatiques. Seul Guyot (13), en vue de généraliser sa méthode de préparation de la vanilline ou hydroxy-4 méthoxy-3 benzaldéhyde, à partir des produits de condensation molécule à molécule du gaïacol et d'un ester α , β - dicétonique $R - CO - CO - CO_2C_2H_5$ ou d'un ester mésoxalique $C_2H_5O_2C - CO - CO_2C_2H_5$, avait essayé de faire réagir, non pas d'ailleurs un ester dioxosuccinique mais l'acide dioxytartrique lui-même avec le gaïacol. Il avait en effet estimé que la préparation du dioxosuccinate d'éthyle était trop aléatoire et même dangereuse par certains côtés (risques d'explosion au cours des distillations). Quoi qu'il en soit, si Guyot ne réussit à isoler aucun des produits intermédiaires attendus, il obtint tout de même la vanilline, avec des rendements très faibles il est vrai.

Le mérite principal de Guyot et de ses élèves fut d'ailleurs d'avoir remarquablement contribué à mettre en évidence la grande aptitude réactionnelle des esters α , β -dicétoniques et surtout des esters mésoxaliques (13 à 29) vis-à-vis des composés aromatiques les plus variés : carbures (14, 15, 16), phénols (13, 17, 18, 19, 20), éthers phénoliques (14, 15, 21), amines primaires (22 , 23, 24), secondaires (22, 23, 24, 25), tertiaires (26, 27), diamines (28). Les produits de condensation avec une ou deux molécules de composé aromatique que l'on peut ainsi obtenir se prêtent à des transformations multiples. Nous avons nous-même préparé récemment en partant du mésoxalate d'éthyle des benzo-4, 5 et -6, 7 isatines monosulfonées (30, 31) alors que de son côté A. Martinet accédait à quelques benzacridines nouvelles (32, 33).

C'est sur les conseils de notre très regretté Maître Joseph Martinet, lui-même élève de Guyot, que nous avons entrepris ces recherches sur l'étude des produits de condensation des esters dioxosucciniques avec des composés aromatiques. Les premiers essais, effectués sur des hydrocarbures aromatiques nous ont conduit à des résultats encourageants (34). Cependant nous nous sommes assez rapidement limité à l'étude de la condensation du dioxosuccinate de méthyle avec des phénols para-substitués, réaction qui paraissait conduire à des composés d'un type plus nouveau (35, 36). On opère au sein d'une solution acétique de chlorure de zinc anhydre et obtient ainsi avec de bons rendements une série de substances que nous appellerons A. L'analyse montre qu'il y a eu élimination d'une molécule d'eau et d'une molécule de méthanol entre deux molécules de phénol et une de diester :

$$2\ R - C_6H_4 - OH + CH_3O_2C - CO - CO - CO_2CH_3 \longrightarrow R_2C_{17}H_{10}O_6 + H_2O + CH_3OH$$

Sous l'action de la chaleur, ces produits primaires de la condensation, A, s'isomérisent de manière irréversible ce qui permet d'accéder à une nouvelle série de composés B. C'est la détermination de la structure de ces deux classes de composés qui a constitué le but de notre travail. Pour exposer nos résultats, nous adopterons le plan suivant :

- Après un court chapitre bibliographique destiné à rappeler les principales recherches concernant les esters dioxosuccciniques, notre travail comportera deux parties principales.

- Une première partie, théorique, traitera des méthodes qui nous ont permis d'établir successivement les structures des composés de type A et B dans le cas où le phénol engagé dans la réaction est le paracrésol. Les conclusions auxquelles on aboutira seront ensuite étendues aux produits de condensation du dioxosuccinate de méthyle avec d'autres phénols parasubstitués, essentiellement le paraméthoxyphénol et les diméthyl -2, 4 et -3, 4 phénols. Dans la mesure du possible, nous essayerons de proposer un mécanisme pour les diverses réactions mises en oeuvre.

- Une deuxième partie, expérimentale, traitera de façon détaillée des modes opératoires effectivement utilisés pour la préparation des divers composés qui ont fait l'objet de nos recherches. Le plan suivi pour l'étude de ces composés sera précisé en temps utile.

LES ESTERS DIOXOSUCCINIQUES

Seul l'ester éthylique a été relativement bien étudié ; en ce qui concerne les autres esters, il n'est fait mention dans la littérature que d'un nombre très limité de travaux.

- DIOXOSUCCINATE de METHYLE -

$CH_3O_2C - CO - CO - CO_2CH_3$ soit $C_6H_6O_6$ - PM = 174,1

Sa monophénylhydrazone, en cristaux jaunes F = 104 - 105°, a été préparée en 1904 par Rabischong (37) par action du chlorure de benzènediazonium sur l'oxalacétate de méthyle, encore appelé oxosuccinate de méthyle :

$$CH_3O_2C - CO - CH_2 - CO_2CH_3 + [C_6H_5 - \overset{+}{N} \equiv N]\, Cl^- \longrightarrow HCl + CH_3O_2C - CO - \underset{\underset{N - NH - C_6H_5}{\|}}{C} - CO_2CH_3$$

Par la suite Adickes et Krawczyk (38) ont constaté la formation de dioxosuccinate de méthyle par ébullition prolongée de l'ester éthylique correspondant dans un excès de méthanol anhydre. Ils ne l'ont toutefois pas isolé mais se sont contentés de mettre en évidence l'éthanol libéré dans cette réaction d'échange d'alcoyles en le transformant en iodoforme.

Ce n'est qu'en 1947 que H.H. Fox (39) l'a préparé pour la première fois en utilisant la méthode préconisée par Anschütz et Parlato (12) pour l'ester éthylique. Le dioxosuccinate de méthyle se présente sous forme d'une huile jaune-orangé bouillant à 102-110° sous 12-13 mm de mercure et donnant un dihydrate incolore F = 110-112° sous l'action de l'humidité atmosphérique. Selon le même auteur une solution aqueuse d'hydrosulfite de sodium $Na_2S_2O_4$ le réduit à peu près quantitativement en dihydroxymaléate de méthyle $CH_3O_2C - \underset{OH}{\underset{|}{C}} = \underset{OH}{\underset{|}{C}} - CO_2CH_3$, F = 174-175°. On a d'ailleurs montré par la suite que ce dihydroxymaléate de méthyle aurait en réalité une structure trans et serait donc le dihydroxyfumarate de méthyle (10, 40).

En 1954 enfin, Goodwin et Witkop (40) ont également préparé le dioxosuccinate de méthyle par la méthode de Anschütz et Parlato. Ils le décrivent comme une huile jaune bouillant à 102-104° sous 14 mm. Traité par l'eau oxygénée en solution éthérée il conduit à l'hydroxy -3 hydroperoxy -3 oxosuccinate de méthyle :

$$CH_3O_2C - CO - \underset{O - OH}{\underset{|}{C}}(OH) - CO_2CH_3$$

- DIOXOSUCCINATE d'ETHYLE -

$C_2H_5O_2C - CO - CO - CO_2C_2H_5$ soit $C_8H_{10}O_6$ - PM = 202,16

PREPARATION -

Cet ester a été préparé pour la première fois en 1892 par Anschütz et Parlato (12) en saturant à froid, par un courant d'acide chlorhydrique sec, une suspension de dioxytartrate de sodium $NaO_2C - C(OH)_2 - C(OH)_2 - CO_2Na$: 2,5 H_2O dans l'éthanol absolu et en abandonnant le mélange plusieurs jours à zéro degré. Cette méthode reste la plus communément utilisée au laboratoire ; elle a été en effet reprise par de nombreux auteurs, en particulier par H.H. Fox (39) qui l'a appliquée à la préparation des esters méthylique, éthylique, propylique, butylique et amylique normaux de l'acide dioxosuccinique.

De son côté, Wahl (41) a obtenu le dioxosuccinate d'éthyle par action de l'acide nitreux sur l'oxalacétate d'éthyle $C_2H_5O_2C - CO - CH_2 - CO_2C_2H_5$ suivant la méthode générale de Bouveault et Wahl (42) d'oxydation des méthylènes "actifs" en groupements carbonyles. Toutefois le produit préparé par cette méthode s'avère difficile à purifier car sa distillation sous vide s'accompagne toujours d'une décomposition pouvant prendre une allure explosive.

Le dioxosuccinate d'éthyle a été enfin préparé suivant Häussler (43) avec des rendements de l'ordre de 50 à 60 % par oxydation catalytique du tartrate d'éthyle $C_2H_5O_2C - CHOH - CHOH - CO_2C_2H_5$ par l'oxygène de l'air ou l'oxygène pur, à 300°, sous pression réduite (60 mm de mercure), en présence d'anhydride vanadique V_2O_5 ou d'oxyde d'uranium UO_3 déposés sur porcelaine dépolie. Ce procédé fait l'objet d'un brevet concernant une méthode générale d'oxydation catalytique des esters α - hydroxylés $R - CHOH - CO_2C_2H_5$ en esters α - cétoniques $R - CO - CO_2C_2H_5$.

Signalons pour terminer que Patterson et Lamberton (44) ont constaté la formation de petites quantités de dioxosuccinate d'éthyle lorsqu'on fait passer un courant d'air prolongé dans du tartrate d'éthyle.

PROPRIETES PHYSIQUES -

Le dioxosuccinate d'éthyle se présente sous forme d'une huile jaune-orangé bouillant à 233-234° avec une légère décomposition (12). Sous pression réduite on trouve dans la littérature les points d'ébullition suivants :

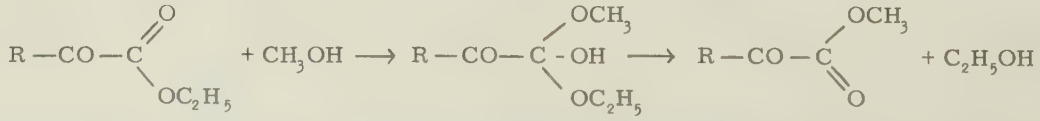
103°	sous	5	mm	(45)	115-117°	sous	12 mm	(12)
108-113°	"	8-10	"	(39)	120-112°	"	13 "	(46)
110-115°	"	10-15	"	(41)	142-144°	"	35 "	(46)

Sa densité à 20° est de 1,1873 (12) et son indice de réfraction à 25° de 1,4420 (39).

PROPRIETES CHIMIQUES -

Hydratation. Le produit anhydre, jaune-orangé, se décolore peu à peu sous l'influence de l'humidité atmosphérique. Le composé hydraté redonne l'ester dicétonique vrai, soit sur anhydride phosphorique (4) soit vers 70-75° sous un vide de 12 mm (12). D'après Anschütz et Parlato (12) la solution aqueuse, incolore, renfermerait le tétrahydroxysuccinate d'éthyle $C_2H_5O_2C - C(OH)_2 - C(OH)_2 - CO_2C_2H_5$. Wahl (41) quant à lui n'a isolé qu'un monohydrate incolore ayant un point de fusion instantané de 133° et probablement pour formule $C_2H_5O_2C - C(OH)_2 - CO - CO_2C_2H_5$.

Echange des radicaux éthyles de la fonction ester contre des radicaux méthyles. Par ébullition prolongée du dioxosuccinate d'éthyle dans un excès de méthanol anhydre on constate un échange partiel des radicaux éthyles contre des radicaux méthyles (38). D'après Adickes et Krawczyk ce phénomène d'échange paraît assez général dans la série des esters α - cétoniques ; il aurait lieu par l'intermédiaire d'un hémiorthoester :

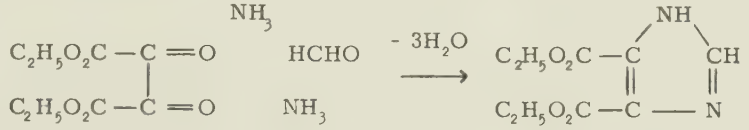


Cet hémiorthoester se formerait, d'après les mêmes auteurs, aussitôt après la dissolution du dioxosuccinate d'éthyle dans le méthanol, ce qui expliquerait qu'une telle solution se décolore rapidement, bien que l'on soit en milieu anhydre.

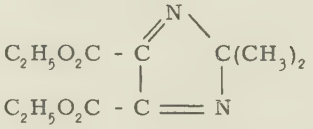
Décomposition thermique. Par chauffage prolongé, le dioxosuccinate d'éthyle se décompose avec dégagement d'oxyde de carbone et formation de mésoxalate d'éthyle $C_2H_5O_2C - CO - CO_2C_2H_5$ et d'un peu d'oxalate d'éthyle (47).

Réduction. L'hydrosulfite de sodium en solution aqueuse réduit le dioxosuccinate d'éthyle en dihydroxymaléate d'éthyle F = 71-73° (39) avec un rendement sensiblement quantitatif.

Obtention de composés hétérocycliques. Fariña (48) a utilisé le dioxosuccinate d'éthyle pour préparer quelques dérivés de l'imidazole. C'est ainsi que par condensation avec l'hexaméthylènetétramine, laquelle fonctionne comme générateur de formol, en présence d'acide acétique et d'acétate d'ammonium il a obtenu l'imidazole dicarboxylate -4, 5 d'éthyle (I).



(I)

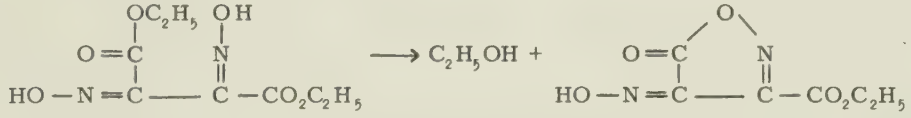


(II)

En remplaçant l'hexaméthylènetétramine par de l'acétone il se forme le diméthyl -2,2 isoimidazole dicarboxylate -4, 5 d'éthyle (II).

Nous verrons plus loin d'autres exemples de formation d'hétérocycles à partir des dioximes et des osazones. Signalons enfin que Neunhoffer et Paul (49) ont obtenu des dérivés du dioxanne par condensation avec des α - glycols.

Oximes. La monoxime, sous forme de sel de sodium, a été préparée par Ricca (50) en traitant l'oxalacétate d'éthyle par un nitrite d'alcoyle en solution alcoolique, en présence d'éthylate de sodium. Les dioximes ont été beaucoup plus étudiées ; suivant les conditions opératoires, on peut obtenir l'un ou l'autre des trois isomères géométriques prévus par la théorie et fondant respectivement à 194-196° (41), 162° (51) et 143° (41, 52). A côté de la dioxime F = 194-196°, Wahl (41, 52) a également isolé son produit de cyclisation par élimination d'une molécule d'éthanol : l'oximino -4 isoxazolone -5 carboxylate -3 d'éthyle :

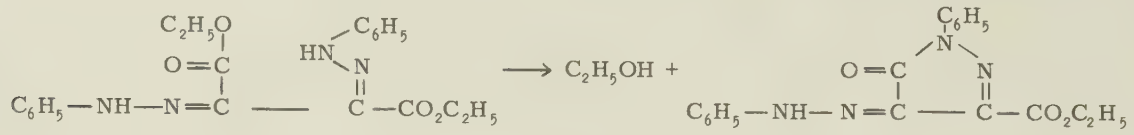


Monophénylhydrazones et osazones. De nombreux travaux ont été consacrés à ces dérivés.

La monophénylhydrazone, aiguilles jaunes F = 72-73° a été préparée par action de la phénylhydrazine sur l'ester en solution alcoolique à froid (53). Au contact d'acide chlorhydrique, en solution éthérée, elle se transforme en un isomère moins soluble F = 77°. Le composé F = 72-73° peut également s'obtenir en traitant l'oxalacétate d'éthyle par le chlorure de benzènediazonium en solution alcaline (54) ou en présence d'acétate de sodium (37). D'autres monophénylhydrazones ont été préparées d'une manière analogue à partir de sels de diazonium substitués sur le noyau benzénique (37, 55). Tout récemment Arison et ses collaborateurs (56) ont montré au moyen des spectres infrarouge et de résonance magnétique nucléaire que les composés obtenus par cette méthode ont bien des structures d'hydrazones et non d'azoïques. Tanner (57) est arrivé aux mêmes conclusions en étudiant les spectres infrarouges entre 4 000 et 600 cm^{-1} des produits de condensation de sels de diazonium avec diverses cétones à méthylène - α "actif", dont l'oxalacétate d'éthyle.

Les trois bis-phénylhydrazones, ou osazones, isomères prévues par la théorie ont été effectivement isolées par Anschütz et ses collaborateurs (58, 59) ; elles fondent respectivement à 121-122°, 136-137° et 173-175°. Toutefois, pas plus que dans le cas des dioximes, la structure géométrique exacte de chacun de ces trois isomères n'a pu encore être précisée. De nombreuses osazones substituées sur les noyaux benzéniques ont été préparées et étudiées par Chattaway et Humphrey (60) et plus récemment par Bergmann et Shahak (61).

Signalons enfin que dans certaines conditions ce n'est pas l'osazone que l'on isole mais son produit de cyclisation par élimination d'éthanol. Anschütz et Parlato (12) ont ainsi obtenu la phényl-hydrazone -4 de la phényl -1 pyrazolinedione -4, 5 carboxylate -3 d'éthyle par chauffage du dioxo-succinate d'éthyle avec de la phénylhydrazine en présence d'une quantité équimoléculaire d'eau :



PREMIÈRE PARTIE

PARTIE THÉORIQUE

C'est avec le paracrésol que nous avons effectué nos premières condensations de dioxosuccinate de méthyle avec des phénols parasubstitués. De nombreux essais comparatifs nous ont finalement permis de fixer les conditions optima de la réaction : on opère au sein d'une solution acétique de chlorure de zinc anhydre, au bain-marie à 60°. La condensation peut également s'effectuer à froid, mais elle est alors beaucoup plus lente (3 à 4 semaines sont nécessaires, au lieu de 5 à 6 heures) et elle conduit toujours à des rendements sensiblement moins élevés qu'à chaud.

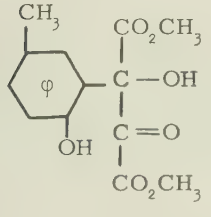
Le composé formé précipite au sein même du mélange réactionnel avec un rendement pouvant dépasser 70 % par rapport à l'ester mis en oeuvre, lorsqu'on utilise trois molécules de phénol pour une d'ester. Nous appellerons A le composé ainsi obtenu ; l'analyse élémentaire et la détermination de la masse moléculaire par ébullioscopie permettent de lui attribuer la formule brute $C_{19}H_{16}O_6$. La réaction s'est donc effectuée avec élimination d'eau et de méthanol entre une molécule de dioxosuccinate de méthyle et deux molécules de paracrésol :

$$C_6H_6O_6 + 2\ CH_3 - C_6H_4 - OH \longrightarrow C_{19}H_{16}O_6 + CH_3OH + H_2O$$

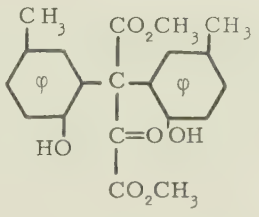
Il est particulièrement malaisé de déterminer avec une certaine précision le point de fusion de ce composé A : il varie en effet dans une très large mesure avec la vitesse de chauffage ; plus la vitesse de chauffage est grande, plus élevée est la température de fusion. A la limite on peut espérer repérer un point de fusion instantané par projection sur le bloc Maquenne. Toutefois, même en utilisant ce procédé, la détermination du point de fusion demeure très subjective et par suite entachée d'une erreur importante 5 à 6° environ. Compte tenu de cette incertitude, nous donnerons comme point de fusion* de A Fi = 223 ± 3°.

Un tel comportement, sous l'action de la chaleur laisse supposer une quelconque transformation. De fait, par chauffage à 180° durant 90 minutes environ, le composé A se transpose quantitativement et de manière irréversible en un isomère bien défini, parfaitement stable, que nous appellerons B et qui fond à 211°.

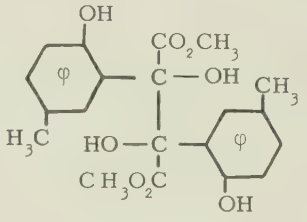
Malgré plusieurs tentatives (réaction effectuée à la température ambiante, condensations mettant en oeuvre des quantités équimoléculaires de réactifs...) nous n'avons pas réussi à isoler de produits intermédiaires tels que C, D ou E.



C



D



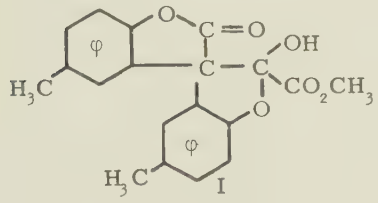
E

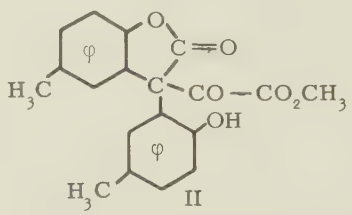
---

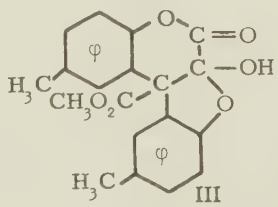
* Remarque. Tous les points de fusion ont été déterminés par projection sur bloc Maquenne et comportent une correction de colonne émergente. Nous avons utilisé la notation Fi (point de fusion instantané) chaque fois que la température de fusion déterminée par chauffage progressif s'est révèlée nettement inférieure à celle obtenue par projection suivie de fusion instantanée.

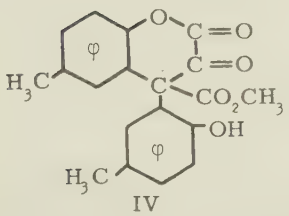
Le premier stade de la réaction consiste vraisemblablement dans l'attaque électrophile, par l'un des carbonyles du dioxosuccinate de méthyle, du noyau phénolique au niveau de l'un de ses sommets les plus chargés en électrons, c'est-à-dire en ortho de l'hydroxyle essentiellement puisque la position para est occupée. Le composé C ainsi formé peut ensuite conduire par une seconde réaction de type électrophile avec une autre molécule de paracrésol soit à E, soit à D, suivant qu'est mis en jeu ou non le deuxième carbonyle. Le chlorure de zinc est indispensable à la réaction, il doit agir à la fois comme catalyseur acide au sens de Lewis et comme agent de déshydratation au moment où il y a élimination d'eau.

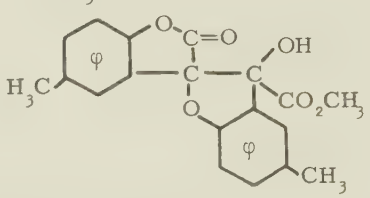
Bien que nous n'ayons pas obtenu de preuves formelles, il semble raisonnable d'admettre que des composés tels que D ou E apparaissent à un moment donné au sein du mélange réactionnel. Par ailleurs, il est assez logique de penser que l'élimination de méthanol s'effectue entre un groupement ester $-CO_2CH_3$ du dioxosuccinate de méthyle et un hydroxyle phénolique, ce qui entraîne la formation d'un cycle olidique pentagonal ou hexagonal. Moyennant ces hypothèses on peut alors concevoir les huits isomères ci-dessous de formule brute $C_{19}H_{16}O_6$.

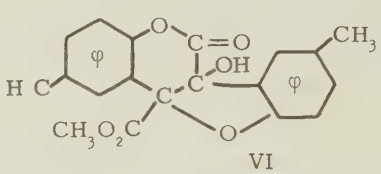

I

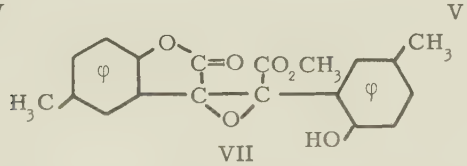

II

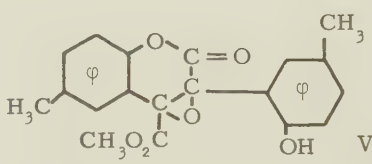

III


IV


V


VI


VII

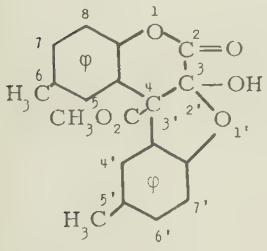

VIII

Ainsi que nous le verrons, l'étude des produits de dégradation de nos deux isomères A et B paraît bien établir que les deux noyaux aromatiques provenant du paracrésol sont liés à un même atome de carbone. Les formules V, VI, VII et VIII, obtenues à partir de celle du composé intermédiaire E, par élimination d'eau et de méthanol, se trouvent ainsi mises hors de cause. Il ne nous reste donc plus qu'à choisir entre les quatre premières structures, qui dérivent de D par élimination de méthanol, pour essayer de rendre compte de manière satisfaisante des propriétés chimiques de nos deux composés. Nous allons maintenant exposer en détail les raisons qui nous ont fait attribuer à A et B respectivement les formules III et IV.

I

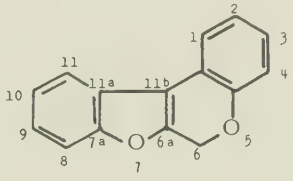
ÉTUDE DU PRODUIT PRIMAIRE DE LA CONDENSATION A

NOMENCLATURE -



III - (A)

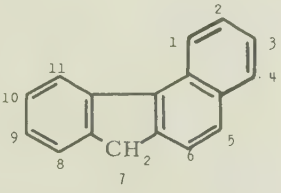
A ce composé A, nous avons attribué la formule III ci-contre. Pour le nommer nous l'avions tout d'abord considéré comme dérivant de la dihydro -3, 4 coumaranno- (2', 3') (3, 4) -coumarine, ce qui donne : hydroxy -3, méthoxycarbonyl -4 diméthyl -5', 6 dihydro -3, 4 coumaranno- (2', 3') (3, 4) -coumarine (36). Sur les conseils de Monsieur le Doyen Lozac'h, à qui nous tenons à adresser ici nos plus vifs remerciements, nous avons été amené à utiliser une nomenclature plus rigoureuse et se conformant aux règles préconisées par les Chemical Abstracts. L'hétérocycle fondamental dont dérive notre composé est alors le suivant :



6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène

Les Chemical Abstracts nomment ce composé 6H-Benzofuro[2, 3 - c][1] benzopyran. En français on peut remplacer [1] benzopyran par "chromène" ce qui constitue une simplification et donne : 6H-Benzofuro [2, 3 - c] chromène.

Par ailleurs, au lieu d'utiliser la méthode de fusion entre hétérocycles simples, il peut être également commode d'employer la nomenclature dite *en "a"*. Cela consiste à nommer l'hétérocycle complexe à partir de l'homocycle correspondant en lui adjoignant un préfixe en "a" indiquant la place où un hétéro-atome remplace un atome de carbone intracyclique. La numérotation restant la même que précédemment, l'hétérocycle qui nous intéresse sera alors un dérivé du benzo[c] fluorène, le 6H - dioxa - 5, 7 benzo [c] fluorène.



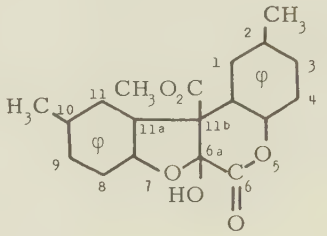
benzo [c] fluorène

En considérant la fonction ester comme fonction principale et en la mettant en suffixe, le composé A (III) se nommerait alors :

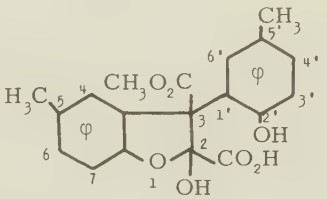
- soit hydroxy -6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H-benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle.

- soit hydroxy-6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H-dioxa -5, 7 benzo [c] fluorène carboxylate -11b de méthyle.

III
(A)

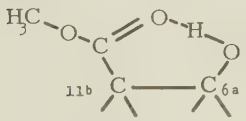


Enfin pour en terminer avec ces problèmes de nomenclature nous remarquerons que la substance A peut également être considérée comme la ϑ - lactone ou ϑ - olide de l'acide hydroxy -2 méthoxycarbonyl -3 méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 dihydro -2, 3 benzo [b] furanne carboxylique -2 (dihydro -2, 3 benzo [b] furanne pouvant être remplacé par coumaranne).



ISOMERIE -

Bien que l'on puisse envisager l'existence d'un couple d'isomères cis-trans nous n'avons jamais réussi à isoler qu'un seul composé. Sa configuration ne nous est pas connue mais il paraît raisonnable de penser que nous avons sans doute affaire à l'isomère cis et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord la construction de la molécule à l'aide de modèles moléculaires, montre clairement que la tension doit être beaucoup plus grande dans le cas d'une structure trans puisque l'hétérocycle pentagonal est alors fortement gauche. Par ailleurs la structure cis est sans doute stabilisée par l'établissement d'une liaison hydrogène, suivant le schéma ci-contre, entre l'hydroxyle hémiacétalique -6a et le carbonyle de la fonction ester -11b.



ACETYLATION -

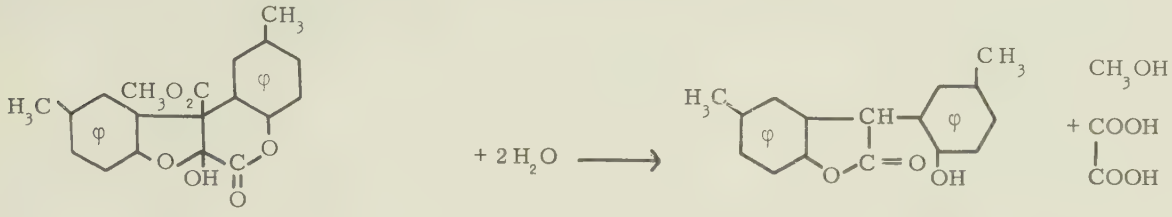
Les résultats obtenus en opérant par ébullition dans un excès d'anhydride acétique ne sont pas toujours parfaitement reproductibles. En gros on peut dire qu'il se forme sans aucun doute deux dérivés monoacétylés isomères, en proportions variables avec la durée de la réaction. Ces deux composés fondent respectivement à 177-178° et 259-260°, l'isomère à bas point de fusion paraissant se former en quantité d'autant plus importante que l'ébullition a été maintenue plus longtemps.

Nous sommes vraisemblablement en présence d'un couple d'isomères cis-trans, le changement de configuration de la structure initiale étant alors provoqué par l'ébullition prolongée dans l'anhydride acétique. Notons enfin que ces deux dérivés monoacétylés sont l'un et l'autre différents de celui obtenu par acétylation de B (IV), qui a la même formule brute, mais qui fond lui à 159° (XXXV).

HYDROLYSE ACIDE -

Par action d'un mélange d'acides acétique et bromhydrique concentrés, à chaud, la substance A se scinde à peu près quantitativement en acide oxalique, que l'on isole dans les eaux-mères par

précipitation sous forme de sel de calcium, et en une γ-olide IX : la méthyl -5 (hydroxy 2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2, F = 208° (Rendement 70-72 %). Cette coumarannone -2 substituée n'est autre que la γ - lactone de l'acide bis - (hydroxy -2 méthyl -5 phényl) acétique.

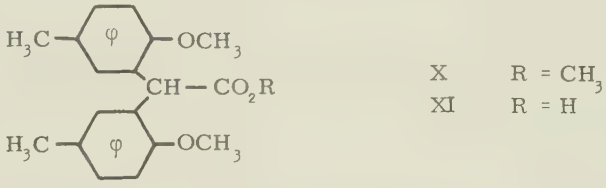


III $C_{19}H_{16}O_6$ IX $C_{16}H_{14}O_3$

Il nous faut signaler ici que nous avons parfois réussi à isoler de petites quantités de cette lactone IX dans les eaux-mères de la préparation de A. Cela n'est pas très surprenant puisque la réaction s'effectue en milieu acide acétique concentré et en présence de $ZnCl_2$, ce qui doit entraîner une légère hydrolyse de A.

Si l'hydrolyse acide donne des résultats particulièrement nets, il n'en est pas de même lorsqu'on opère en milieu alcalin. En traitant le composé A par la potasse aqueuse 2N on n'observe pas une réaction univoque. D'une part en effet les rendements en γ - lactone IX sont toujours faibles, 15 % au maximum, et d'autre part la purification du produit obtenu est rendue difficile par la présence de fortes proportions de substances étrangères. Dans certains cas on a pu isoler en particulier des quantités notables de la ϑ - lactone XXXVIII, qui est le produit normal de l'hydrolyse acide ou de la saponification de B (IV).

La lactone IX donne aisément un dérivé monoacétylé F = 110°,5 par action de l'anhydride acétique bouillant. Traitée par le sulfate de méthyle en milieu alcalin elle conduit normalement à l'ester méthylique X, F = 118°,5, de l'acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique XI.



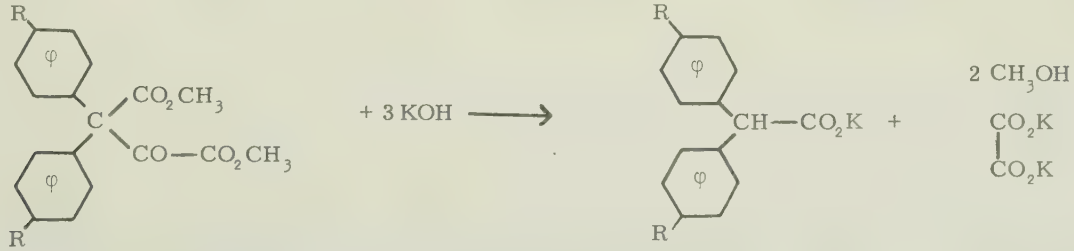
X R = CH_3
XI R = H

Il revient au même d'ailleurs de traiter directement par le sulfate de méthyle une solution alcaline de A ; cela évite une réaction intermédiaire si bien que le rendement global en X se trouve amélioré dans des proportions notables : il passe de 55-60 à 65-70 %.

L'ester X saponifié par la potasse alcoolique conduit à l'acide correspondant XI, F = 161°, dont nous avons réalisé la synthèse par une méthode qui ne laisse subsister aucun doute sur sa constitution.

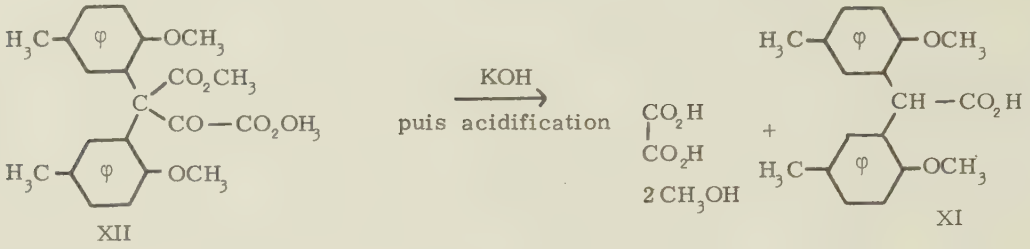
SYNTHESE DE L'ACIDE BIS - (METHOXY -2 METHYL -5 PHENYL) ACETIQUE XI -

Nous avons montré en 1957 (34) que le dioxosuccinate de méthyle peut se condenser, en présence d'acide sulfurique concentré, avec deux molécules d'un hydrocarbure benzénique ou d'un éther phénolique pour donner des esters diaryl -2, 2 oxo -3 succiniques. Ces composés se scindent quantitativement en oxalate et diarylacétate de potassium par action de la potasse alcoolique :



En appliquant cette réaction au paraméthyl-anisole ou éther méthylique du paracrésol, nous avons tout d'abord préparé le bis - (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2, 2 oxo -3 succinate de mé-

thyle XII, $F_i = 132°$, puis par saponification l'acide diphényl-acétique substitué cherché XI F = 161° .

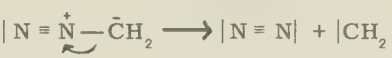


XII XI

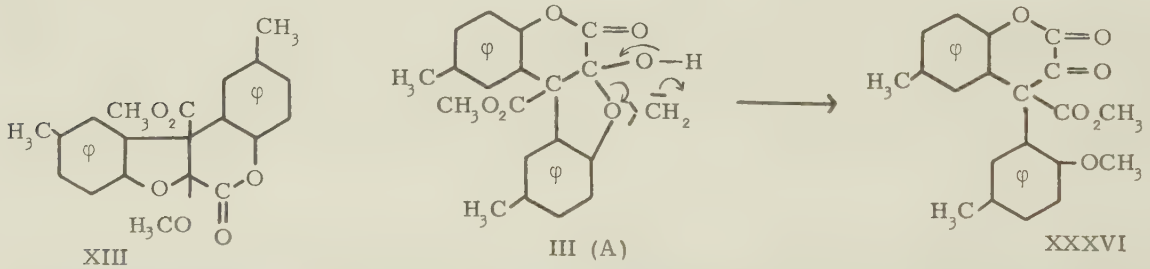
Nous avons ainsi justifié la formule de la méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2 (IX).

ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LE COMPOSE A -

La substance, dissoute dans le dioxanne, est traitée à froid par une solution éthérée de diazométhane en léger excès, préparée selon Organic Syntheses à partir de la N-nitroso N-méthylurée (62, 63). La réaction est pratiquement quantitative puisque le rendement global est d'environ 95 %. Elle conduit à deux composés monométhylés isomères en $C_{20}H_{18}O_6$, l'un, obtenu avec un rendement de 70 à 85 %, F = 260°, auquel nous attribuons la formule XIII, l'autre, isolé avec un rendement de 10 à 25 %, F = 127°, qui s'est révélé être le dérivé O-méthylé normal de B (formule XXXVI). On peut expliquer la formation de ces deux isomères par le fait que le carbène $|CH_2$ intermédiairement formé par scission du diazométhane :



structure neutre mais hautement réactive, puisque le carbone n'y a que six électrons périphériques, peut attaquer soit l'oxygène de l'hydroxyle hémiacétalique 6a, ce qui donne le composé attendu XIII, soit l'oxygène 7 de l'hétérocycle pentagonal ce qui entraîne une transposition conduisant finalement à XXXVI. Cette transposition peut être envisagée comme impliquant un transfert électronique concerté circulaire à cinq centres :



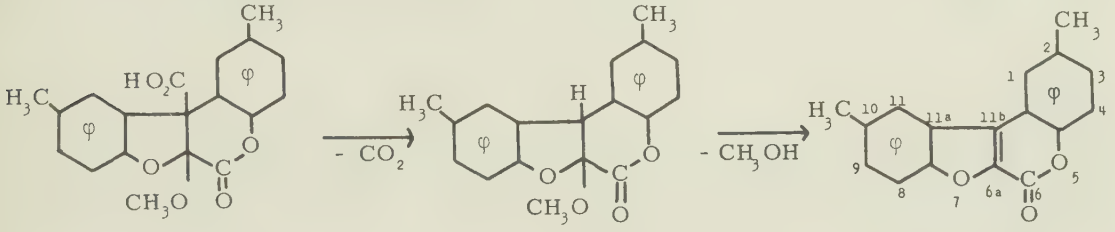
XIII III (A) XXXVI

Par ailleurs elle doit bien avoir lieu au moment même de la réaction avec le diazométhane, car le composé XIII une fois formé se révèle parfaitement stable. Sous l'action de la chaleur, au-dessus de 200° par exemple, il ne s'isomérise absolument pas en XXXVI alors que la substance non méthylée A (III) se transpose en B (IV) par chauffage à 180-185°, ainsi que nous l'avons déjà mentionné.

Par action de la potasse méthanolique sur le composé XIII il y a simplement saponification de la fonction ester 11b ; on obtient en effet un acide carboxylique XIV qui, traité à froid par le diazométhane en solution éthérée redonne quantitativement l'ester de départ XIII. L'acide ainsi préparé possède un point de fusion assez mal défini Fi = 258 ± 2°. Il fond en bouillonnant légèrement, cependant que le liquide formé se volatilise rapidement sans décomposition apparente.

Si l'on chauffe l'acide XIV dans un petit ballon jusqu'à ce que la fusion soit complète et que l'on arrête le chauffage aussitôt après, le liquide obtenu cristallise rapidement en concrétions beige-clair. Après purification dans l'acide acétique ou le dioxanne, on recueille avec un très bon rendement (90 % environ) un composé XV, remarquablement stable à la chaleur, puisqu'il fond sans dé-

composition à 274 - 274°, 5 et se volatilise ensuite très rapidement sans laisser de trace sur le bloc Maquenne. Nous avions tout d'abord pensé que la fusion de l'acide XIV s'accompagnait simplement d'une décarboxylation : le dégagement de gaz carbonique étant d'ailleurs facile à mettre en évidence à l'aide d'un absorbeur à eau de baryte. Mais l'analyse nous a montré que XV répond en fait à la formule brute $C_{17}H_{12}O_3$; en plus de CO_2 il s'éliminerait donc une molécule de méthanol ce qui entraîne la formation d'une double liaison 6a - 11b :

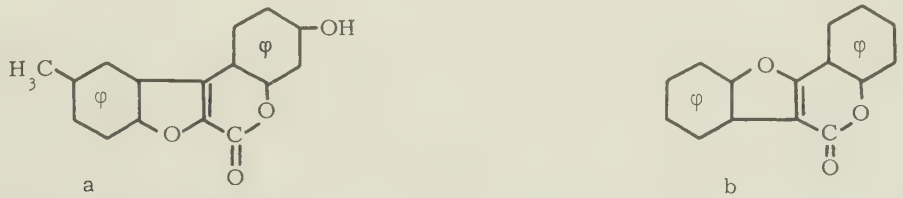


XIV — XIV bis — XV

Nomenclature de la nouvelle substance ainsi préparée XV :

- diméthyl -2,10 benzofuro [2, 3 - c] chromènone -6 (Chemical Abstracts)
- diméthyl -2,10 dioxa -5, 7 benzo [c] fluorénone -6 (Nomenclature en "a")
- on peut également la considérer comme la δ -lactone de l'acide méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarilique.

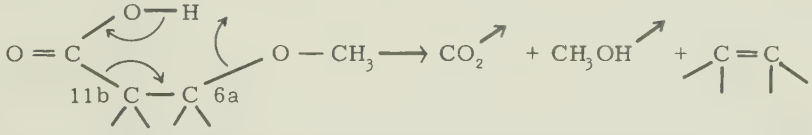
Les seuls composés ayant le même squelette hétérocyclique que la substance XV, mentionnés dans la littérature, ont été préparés par A. Robertson et ses collaborateurs (64). Etant donné leur mode de synthèse ils portent toujours un hydroxyle en 3 : ainsi l'hydroxy -3 méthyl -10 benzofuro [2, 3-c] chromènone -6 (formule a) F > 300°, dont l'acétate fond à 233° et que Robertson nomme : hydroxy -7 méthyl -5' coumarono [2', 3', 3, 4] coumarine.



a — b

Il existe par contre de nombreux dérivés de la benzofuro [3, 2-c] chromènone -6 (formule b) (65, 66, 67) dont beaucoup sont étroitement apparentés à des substances naturelles d'origine végétale.

L'élimination simultanée, et pratiquement instantanée, de CO_2 et de CH_3OH par action de la chaleur sur l'acide XIV implique à peu près certainement une réaction monomoléculaire. Nous pensons qu'un mécanisme réactionnel mettant en jeu un transfert électronique concerté circulaire à six centres fournirait une explication pleinement satisfaisante du phénomène. La seule condition impérative pour qu'un tel mécanisme soit possible est que les deux fonctions qui interviennent dans la réaction se trouvent en position cis. Ceci rejoint l'hypothèse formulée précédemment d'une configuration préférentielle cis du produit initial A.



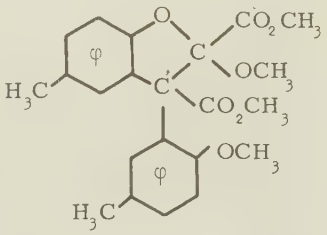
On remarquera que le cycle hexagonal, siège du transfert électronique concerté, est en quelque sorte préformé dans la molécule initiale XIV par suite de la possibilité d'existence d'une liaison-hydrogène entre le carboxyle 11b et le méthoxyle acétalique 6a.

Ajoutons enfin que, même si l'on n'admet pas que la décarboxylation et l'élimination de méthanol ont lieu simultanément, le dérivé méthoxylé XIV bis intermédiairement formé doit perdre rapidement de l'alcool méthylique, ce qui donne naissance à une double liaison -2, 3 de coumarone . Nous avons en effet trouvé dans la littérature un exemple voisin du nôtre, cité par Stoermer et Kippe (68). D'après ces auteurs, l'éthoxy -3 phényl -3 coumaranne perd de l'éthanol dès qu'on le

chauffe un peu au-dessus de son point de fusion qui est de 88-89° ; il se transforme ainsi quantitativement en phényl -3 coumarone F = 42°.

L'acide carboxylique XIV traité par le sulfate de méthyle en milieu alcalin fournit une substance qui répond à la formule brute $C_{22}H_{24}O_7$ et qui doit vraisemblablement être un mélange des deux isomères cis et trans du méthoxy -2 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumaranne dicarboxylate -2, 3 de méthyle XVI :

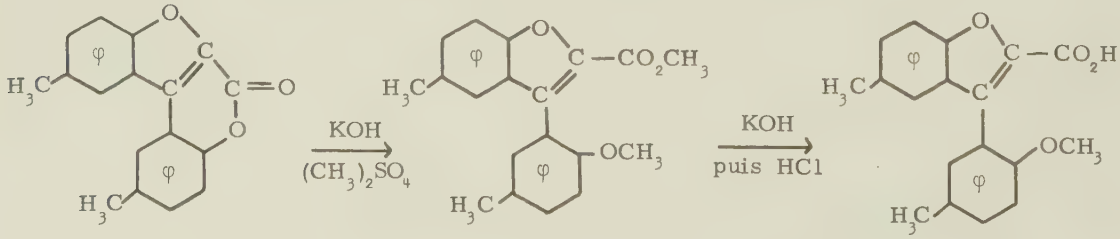
XVI



Nous n'avons pas encore réussi à isoler ces deux isomères, mais la grande dispersion des points de fusion obtenus, montre bien qu'il s'agit d'un mélange. En opérant par prélèvements successifs sur un échantillon de substance non homogénéïsée on trouve que certaines particules, les plus nombreuses d'ailleurs, fondent vers 162-164° ; pour les autres, les points de fusion s'étalent de 170 à plus de 190°. Par contre un échantillon soigneusement pulvérisé et homogénéïsé fond régulièrement vers 157-158°.

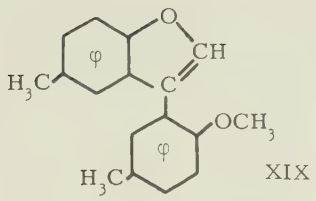
ETUDE DU COMPOSE XV OU DIMETHYL -2, 10 BENZOFURO [2, 3 - c] CHROMENONE -6 -

Notons tout d'abord que cette substance ne doit plus renfermer de groupement hydroxyle puisqu'elle demeure inchangée par ébullition prolongée dans l'anhydride acétique. Elle n'est pas non plus attaquée par la potasse aqueuse mais se dissout aisément en jaune dans la potasse alcoolique avec ouverture du cycle olidique. En effet, si après avoir chassé le méthanol on reprend par l'eau et traite la solution ainsi obtenue par le sulfate de méthyle, il se forme avec un très bon rendement un composé, F = 119°, auquel nous avons attribué la structure XVII : celle de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phenyl) -3 coumarone carboxylate -2 de méthyle :



XV XVII XVIII

Cet ester, saponifié par la potasse alcoolique donne normalement l'acide méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarilique XVIII F = 228°. Enfin cet acide peut être lui-même décarboxylé par chauffage à 140-150° dans la quinoléïne en présence de poudre de cuivre, avec formation de méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone XIX que l'on isole sous forme d'une huile rougeâtre. Avec l'acide picrique en solution alcoolique, elle fournit une combinaison moléculaire bien cristallisée, en paillettes rouges Fi = 88 - 88°,5. A partir de cette combinaison moléculaire, mise en solution éthérée, on peut libérer la phényl -3 coumarone substituée pure au moyen de lavages répétés avec une solution de carbonate de sodium. La substance XIX, recristallisée de l'alcool absolu, fond à 52,5 - 53° ; elle se dissout en rouge-violet intense dans l'acide sulfurique concentré.

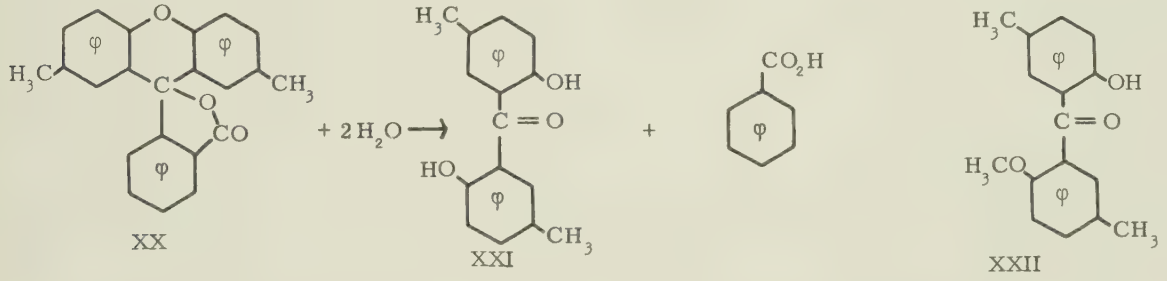


XIX

SYNTHESE DE LA METHYL -5 (METHOXY -2' METHYL -5' PHENYL) -3 COUMARONE -

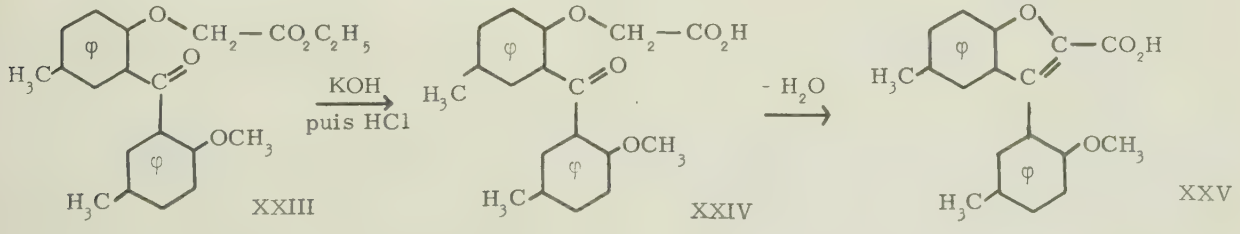
Pour établir sans ambiguïté la structure de cette phényl -3 coumarone substituée XIX nous nous sommes évidemment préoccupés d'en faire la synthèse par une voie classique d'accès à cette famille de composés. A quelques variantes près, nous avons suivi la méthode préconisée par Motylewsky (69) qui est elle-même une adaptation de la synthèse originale de Rössing (70) à partir des aldéhydes ou cétones benzéniques juxtanucléaires, orthohydroxylées, synthèse, qui par la suite, a fait l'objet de nombreuses applications (71 à 78).

Pour cela nous avons tout d'abord préparé la dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone XXI, aiguilles massives jaune intense F = 105 - 106° (79, 80), par fusion alcaline de l'anhydride de la paracrésolphtaléïne ou diméthyl -2, 7 fluoranne XX (81) suivant la méthode de Baeyer et Drewsen (79). En observant certaines précautions que nous préciserons dans la partie expérimentale, on peut effectuer la méthylation d'un seul des deux hydroxyles de cette cétone, avec un rendement de 75 à 80 %, par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin. L'hydroxy -2 méthoxy -2' diméthyl -5, 5' benzophénone XXII ainsi obtenue n'a pas encore été décrite dans la littérature ; elle se présente en prismes jaune pâle, F = 65°, et conduit par la méthode de Schotten-Baumann à un O-benzoylester incolore fondant à 125°,5. Comme sous-produit de cette méthylation, il se forme de petites quantités de diméthoxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone F = 81 -82°, déjà connue (82 à 84).



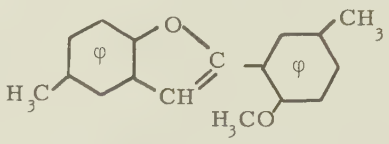
XX XXI XXII

La cétone XXII a été ensuite condensée avec le bromacétate d'éthyle au sein de la butanone bouillante, en présence de carbonate de potassium anhydre, pour donner le (méthoxy -2', méthyl -5' benzoyl) -2 méthyl -4 phénoxyacétate d'éthyle XXIII F = 61°. L'acide correspondant XXIV, qui se forme par saponification à la potasse alcoolique, n'a pas encore pu être obtenu à l'état cristallisé. Traité par l'anhydride acétique bouillant, en présence d'acétate de sodium anhydre, il se cyclise avec perte d'eau, mais comme l'acide coumarilique substitué XXV ainsi formé n'est pas stable dans les conditions opératoires, il y a décarboxylation et l'on obtient directement la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone cherchée XIX. Le produit brut est purifié par l'intermédiaire de sa combinaison picrique, F = 88 - 88°,5, puis recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi une substance qui fond bien à 52-53° et se dissout en rouge-violet intense dans l'acide sulfurique concentré. Par mélange avec le même composé préparé précédemment par une voie différente, on ne constate pas de dépression du point de fusion.



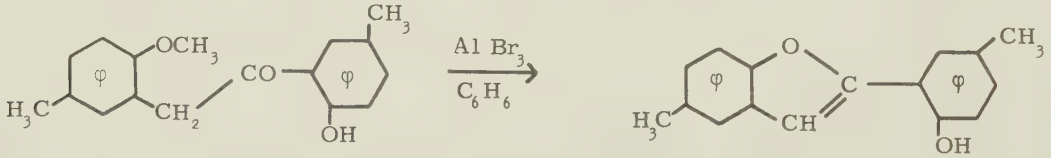
XXIII XXIV XXV

Au cours de nos recherches, nous avons pensé à un certain moment que la condensation du dioxosuccinate de méthyle avec deux molécules de paracrésol, faisait intervenir de façon identique les deux carbonyles, ce qui nous conduisait à attribuer au composé initial A des formules telles que V ou VI (cf page 14). Au terme des transformations successives que nous avons fait subir à ce composé A, on devrait alors aboutir normalement, non pas à une phényl -3, mais bien à une phényl -2 coumarone substituée : la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone XXVI.



XXVI

Pour vérifier cette première hypothèse de travail, nous avons effectivement entrepris en 1960 de réaliser la synthèse de cette substance XXVI. A ce moment là, nous ne savions pas encore qu'elle venait justement d'être préparée par Dann, Lang et Vohl (85) par cyclisation de l'hydroxy -2 méthoxy -2' diméthyl -5, 5' désoxybenzoïne XXVII dans une solution benzénique bouillante de bromure d'aluminium, puis méthylation de la méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone XXVIII ainsi obtenue :

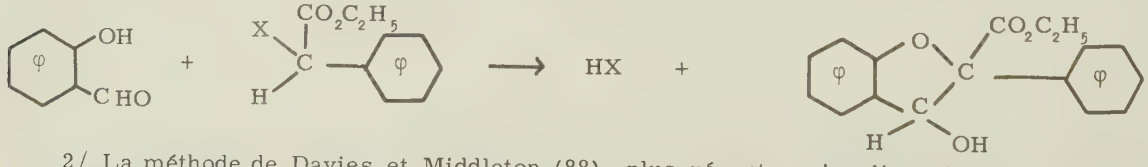


XXVII XXVIII

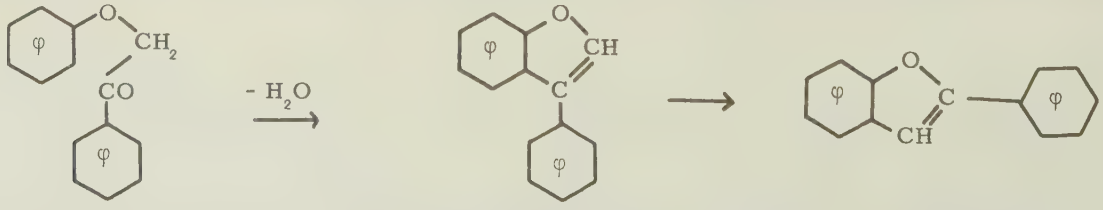
D'après ces mêmes auteurs, le produit XXVI, recristallisé du méthanol se présente en petites étoiles incolores F = 116 - 117°,5 ; il donne des solutions à fluorescence bleue en lumière ultraviolette.

Pour faire la synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone XXVI, nous avons pensé, quant à nous, à deux méthodes principales permettant d'accéder à des phényl -2 coumarones :

1/ La méthode préconisée par S. Kawaï et ses collaborateurs (86) constitue une amélioration importante du procédé original de Stoermer et Reuter (87). Elle consiste à condenser un ester phénylacétique α-halogéné avec un ortho-hydroxy benzaldéhyde. Il se forme un ester hydroxy -3 phényl -2 coumaranne carboxylique -2 que l'on saponifie ; l'acide ainsi obtenu, chauffé dans la quinoléïne bouillante perd CO_2 et H_2O pour donner la phényl -2 coumarone cherchée.



2/ La méthode de Davies et Middleton (88), plus récente, s'applique à l'α - phénoxyacétophénone et à ses dérivés alcoylés ou alcoxylés. Ces composés se cyclisent avec perte d'eau par chauffage dans l'acide polyphosphorique pour donner tout d'abord une phényl -3 coumarone. Mais dans les conditions de la réaction, les phényl -3 coumarones ainsi formées se transposent aisément si bien que l'ont ne peut isoler le plus souvent que les seules phényl -2 coumarones.



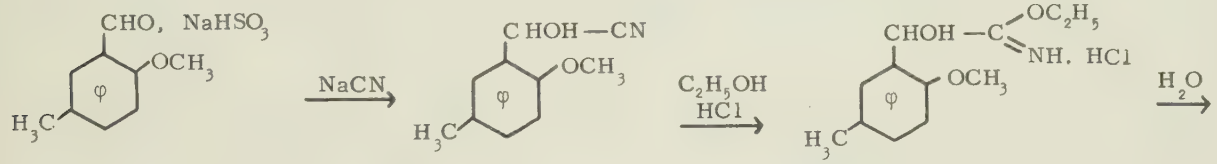
SYNTHESE DE LA METHYL -5 (METHOXY -2' METHYL -5' PHENYL) -2 COUMARONE -

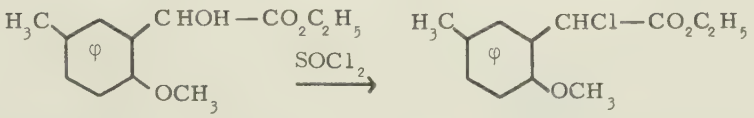
1/ *Par la méthode de S. Kawaï.* (86).

Les produits intermédiaires nécessaires à cette synthèse sont d'une part l'hydroxy -2 méthyl

-5 benzaldéhyde et d'autre part le méthoxy -2 méthyl -5 α - chloro phénylacétate d'éthyle XXX . L'aldéhyde a été préparé par la méthode de Duff (89) (action de l'hexaméthylène-tétramine sur la paracrésol au sein d'une solution d'acide borique dans la glycérine anhydre) laquelle ne donne pas des rendements exceptionnels mais a l'avantage incontestable de pouvoir être mise en oeuvre rapidement.

Pour préparer le second composé, nous sommes partis du méthoxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde obtenu, soit directement à partir du paraméthyl-anisole par la méthode de Adams (90), soit indirectement, par méthylation au sulfate de méthyle en milieu alcalin de l'hydroxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde. Cet aldéhyde a été ensuite transformé en méthoxy -2 méthyl -5 phénylglycolate d'éthyle XXIX suivant le processus indiqué par Barger et Ewins (91) pour passer du pipéronaldéhyde (ou méthylène dioxy -3, 4 benzaldéhyde) au méthylène-dioxy -3, 4 phénylglycolate d'éthyle, sans qu'il soit nécessaire d'isoler les produits intermédiaires : cyanhydrine et chlorhydrate de l'iminoester .

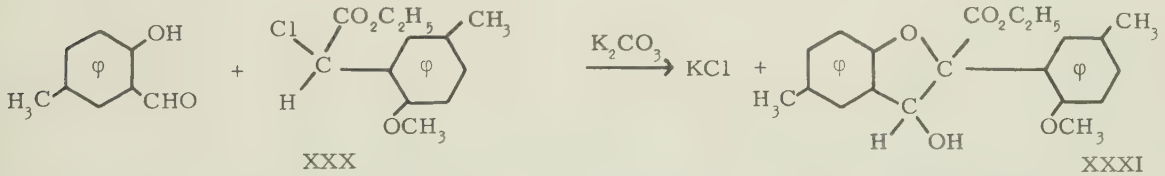




XXIX XXX

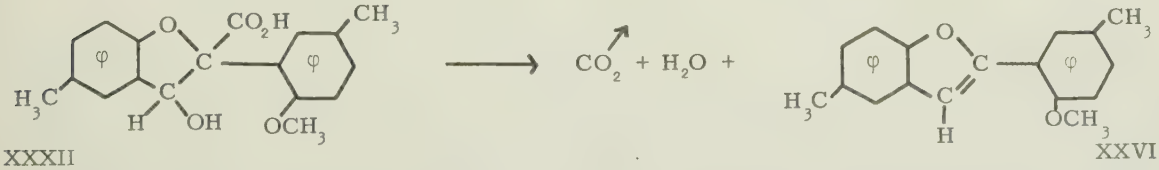
L'ester mandélique substitué XXIX est une huile incolore Eb = 164° sous 7 mm. Kindler et ses collaborateurs (92) l'avaient déjà préparé, mais par une autre voie (hydrogénation catalytique de l'ester phénylglyoxylique substitué correspondant). Traité par un excès de chlorure de thionyle bouillant, il conduit à peu près quantitativement à l'ester α - chloré cherché XXX, F = 57° : le méthoxy -2 méthyl -5 α - chlorophénylacétate d'éthyle.

La condensation de cet ester avec l'hydroxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde s'effectue dans la butanone bouillante, en présence de carbonate de potassium anhydre et d'un peu d'iodure de potassium ; on obtient ainsi l'hydroxy -3 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumaranne carboxylate -2 d'éthyle XXXI, F = 116 - 117°.



XXX XXXI

L'acide XXXII obtenu en saponifiant cet ester par la potasse alcoolique n'ayant pas cristallisé, est chauffé tel que dans la quinoléine à 180°. Il se décarboxyle et perd une molécule d'eau ce qui nous conduit bien à la phényl -2 coumarone substituée attendue XXVI, F = 116°, déjà préparée par Dann, Lang et Vohl (85).



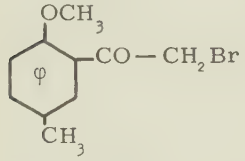
XXXII XXVI

Cette méthode a malheureusement l'inconvénient d'être longue et de ne donner par ailleurs que des résultats assez médiocres : la dernière étape en particulier (passage de l'ester XXXI au produit cherché XXVI) ne nous a fourni qu'un rendement atteignant à peine 15 %. Il doit être possible d'apporter des améliorations à ce procédé ; nous avons toutefois préféré emprunter une autre voie d'accès à XXVI qui s'est révèlée à l'usage nettement supérieure à la première.

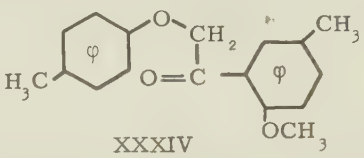
2/ *Par la méthode de Davies et Middleton (88)*

Le produit de départ est cette fois la méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone (93 à 98) aisément accessible par une synthèse du type Friedel et Crafts à partir de l'O-méthyléther du paracrésol. L'un des procédés les plus récents et d'une mise en oeuvre particulièrement commode, fournit selon Horton et Spence (97) un rendement de 74 % en l'acétophénone cherchée ; il consiste à utiliser l'acide polyphosphorique comme agent de condensation suivant la méthode générale de P.D. Gardner (99). La bromuration de cette acétophénone substituée (100, 101) ne présente aucune difficulté ; nous avons obtenu l'α - bromo méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone, F = 72 - 73° XXXIII, appelée maintenant dans les Chemical Abstracts, bromo -2 méthoxy -2' méthyl -5' acétophénone, avec un rendement de 70 % en opérant en solution éthérée, à la température ambiante, selon Pendse et Limaye (101).

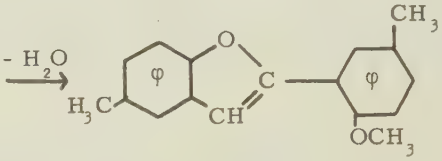
Condensée avec le paracrésol en solution acétonique bouillante et en présence de carbonate de potassium anhydre, l'α - bromo méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone XXXIII fournit avec un rendement de 72 % l'α - paratolyloxy méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone XXXIV, F = 130 - 130°,5.



XXXIII



XXXIV



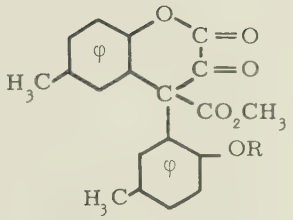
XXVI

Enfin par chauffage dans l'acide polyphosphorique à 100°, le composé XXXIV se cyclise avec perte d'eau pour donner, après transposition du phényl substitué de 3 en 2, la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone XXVI, F = 117°, avec un rendement de 80 %. Cette phényl -2 coumarone se présente en aiguilles légèrement jaunâtres ; elle est soluble en jaune intense, virant peu à peu au jaune verdâtre, dans l'acide sulfurique concentré. Avec l'acide picrique, en solution alcoolique, elle fournit une combinaison moléculaire en aiguilles rouge grenat fondant à 131 - 132°.

Nous avons essayé de modifier les conditions opératoires de la cyclodéshydratation par l'acide polyphosphorique dans l'espoir d'accéder également par cette méthode à la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone XIX. Mais lorsque l'on diminue la durée de la condensation ou que l'on opère à plus basse température pour tenter d'éviter la transposition, le rendement global est sensiblement abaissé et l'on obtient toujours un mélange dans lequel domine la phényl -2 coumarone substituée XXVI.

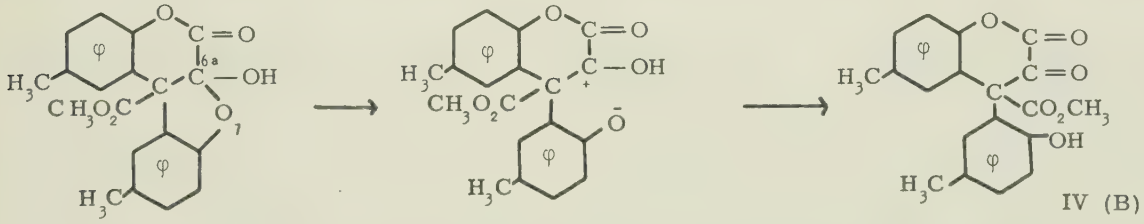
II

ÉTUDE DU PRODUIT DE TRANSPOSITION B



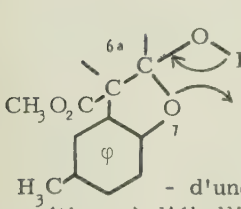
IV (B) R = H
XXXV R = $COCH_3$
XXXVI R = CH_3

A ce composé B, Fi = 211°, nous avons attribué la structure IV qui est celle d'une chromannedione -2, 3 : la méthoxycarbonyl -4 méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3. Pour expliquer la transposition thermique de A en B, on peut imaginer deux mécanismes, assez semblables d'ailleurs. Ou bien il y aurait tout d'abord rupture hétérolytique de la liaison C - O (6a - 7) l'oxygène, plus électronégatif se détachant avec le doublet de liaison ; l'ion bipolaire ainsi formé subirait ensuite un réarrangement intramoléculaire par transfert d'un proton d'un oxygène sur l'autre :



IV (B)

Ou bien le déplacement des deux doublets de liaison s'effectuerait en même temps par le moyen d'un transfert électronique concerté à quatre centres, suivant le schéma ci-contre. Quoiqu'il en soit, les propriétés chimiques du composé B ainsi obtenu révèlent bien l'existence d'un hydroxyle phénolique dans la molécule. Nous avons pu en effet préparer avec des rendements très sensiblement quantitatifs :

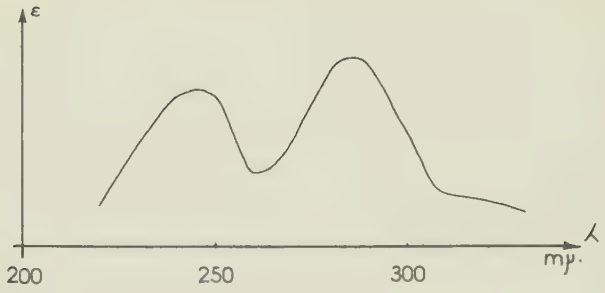


- d'une part un dérivé monoacétylé XXXV, F = 159°, par action de l'anhydride acétique acétique à l'ébullition.

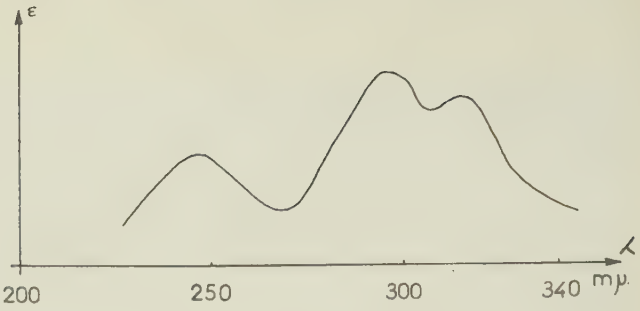
- d'autre part un dérivé monométhylé XXXVI, F = 127°, par action à froid d'une solution éthérée équimoléculaire de diazométhane.

Nous n'avons pas réussi par contre à mettre en évidence la fonction carbonyl -3 ; aucune réaction n'a été constatée en particulier avec la paranitrophénylhydrazine dans diverses conditions. L'encombrement stérique important qui existe au voisinage de cette fonction explique sans doute son manque de réactivité.

La présence d'un carbonyle cétonique, conjugué d'un carbonyle lactonique, se manifeste toutefois par l'apparition dans le spectre U. V. d'un maximum d'absorption important à 316 mμ alors que l'isomère A (III) ne donne lieu à aucun maximum au-delà de 284,5 mμ mais seulement à un léger épaulement vers 315 mμ.



Composé A (III).

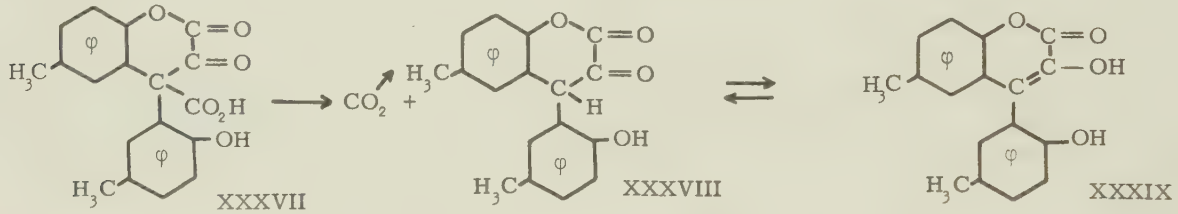


Composé B (IV).

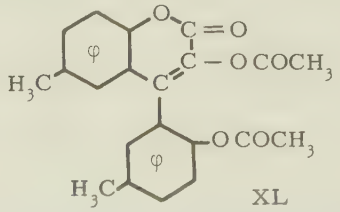
Les deux courbes d'absorption ci-dessus ont été tracées à l'aide d'un spectrophotomètre Jobin-Yvon ; elles sont relatives à des solutions respectivement M/5 000 et M/10 000 dans le dioxanne.

HYDROLYSE ACIDE -

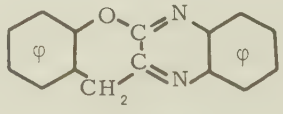
Elle s'effectue par ébullition dans un mélange d'acides acétique et bromhydrique concentrés. Comme on pouvait le prévoir, l'acide β - cétonique intermédiairement formé XXXVII doit aussitôt se décarboxyler ; on obtient ainsi avec un rendement de 90 % environ la méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 XXXVIII, Fi = 209°.



Cette chromannedione doit être sans doute fortement, sinon totalement énolisée, car nous n'avons réussi à préparer aucun dérivé caractéristique de la fonction carbonyl -3 : essais négatifs avec l'hydroxyl-amine et la paranitrophénylhydrazine. Une tentative de condensation avec l'orthophénylènediamine s'est également révélée infructueuse. Toutefois comme la chromanne-dione -2, 3 elle-même, ou hydroxy -3 coumarine, réagit avec cette même diamine pour donner la quinoxaline normalement attendue XL bis, F = 230° (102), il semble donc que ce soit plutôt à l'encombrement stérique au voisinage du carbonyle -3 que l'on doit attribuer le manque de réactivité de XXXVIII vis-à-vis des réactifs habituels des CO cétoniques. Par contre l'ébullition dans l'anhydride acétique conduit aisément au dérivé diacétylé XL, F = 156°, de la forme tautomère énolique ou hydroxy -3 méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 coumarine XXXIX.



XL



XL bis

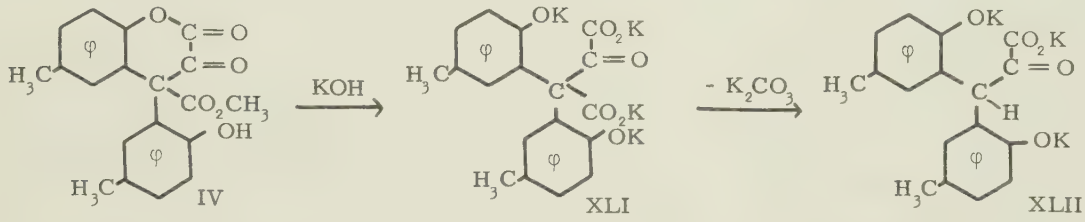
Enfin une solution alcoolique de ce même composé XXXVIII donne avec le chlorure ferrique une coloration bleu-vert intense, alors que B (IV), en solution acétique il est vrai, ne donne qu'une coloration jaune brunâtre.

La stabilité particulière de la forme énolique XXXIX doit être attribuée d'une part à la conjugaison de la double liaison (3-4) avec le carbonyl -2 et deux noyaux benzéniques et d'autre part au fait que cette même double liaison est engagée dans un cycle. On sait en effet que les cétones des séries cyclopentanique et cyclohexanique s'énolisent plus facilement que les cétones aliphatiques.

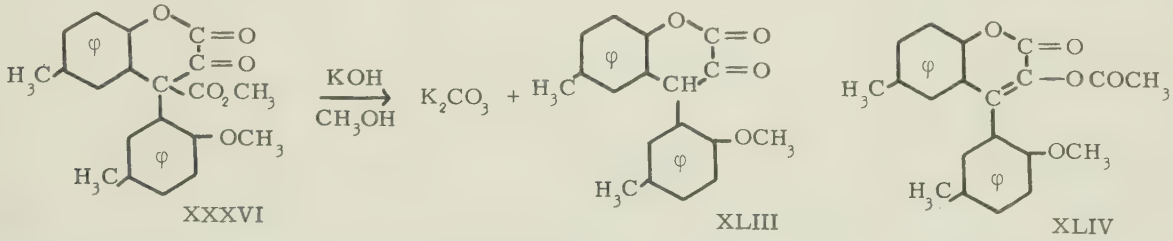
Il se pourrait enfin qu'un facteur supplémentaire de stabilisation provienne de l'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle énolique et le carbonyle -2 voisin.

SAPONIFICATION -

Le composé B (formule IV) se dissout en jaune intense dans la potasse aqueuse maintenue quelques minutes à 40-50°. Si l'on traite la solution ainsi obtenue par un acide minéral en excès il se produit tout d'abord un fort dégagement de gaz carbonique puis la chromannedione -2, 3 XXXVIII précipite avec un rendement sensiblement quantitatif, après que la liqueur se soit décolorée. La saponification est donc extrêmement rapide, et elle est immédiatement suivie de la décarboxylation du sel de potassium de l'acide β - cétonique intermédiairement libéré XLI. Quant à l'acide diphénylpyruvique substitué XLII ainsi formé, il se lactonise rapidement en milieu acide si bien que nous n'avons pas réussi à l'isoler pur.

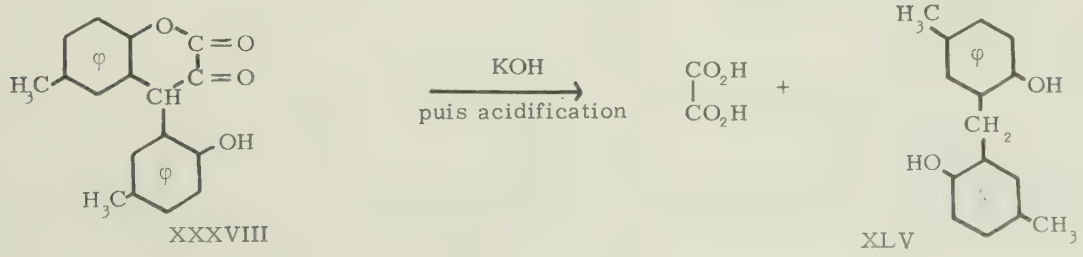


A la différence de B, son dérivé monométhylé XXXVI n'est que difficilement soluble, même à chaud, dans les alcalis aqueux. On le saponifie toutefois aisément par ébullition dans la potasse méthanolique. La décarboxylation a lieu déjà en milieu alcalin car il se produit un précipité de carbonate de potassium que l'on peut filtrer et caractériser. Après avoir chassé l'alcool sous vide on reprend par l'eau et acidifie la solution jaune intense ainsi obtenue : il y a précipitation de la méthyl -6 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 XLIII, fondant à 196° une fois purifiée. Par ébullition dans l'anhydride acétique, ce composé conduit au dérivé monoacétylé XLIV , F = 117°, normalement attendu de la forme tautomère énolique "hydroxy -3 coumarine" substituée .



FUSION ALCALINE DE LA CHROMANNEDIONE -2, 3 XXXVIII -

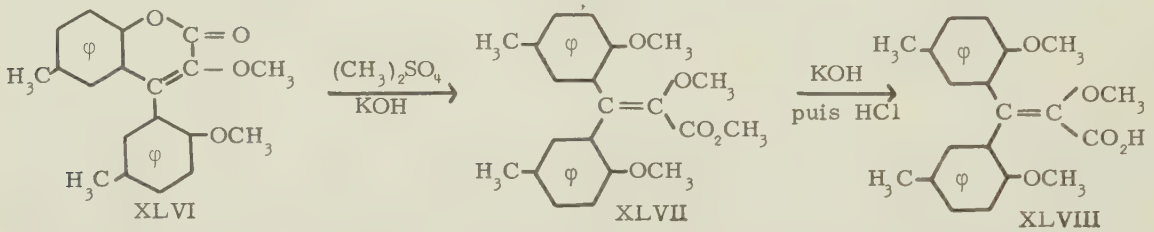
Si l'on évapore au bain-marie bouillant une solution alcaline aqueuse de XXXVIII et que l'on maintienne ensuite une heure environ à 100°, la masse fondue ainsi obtenue, on observe une coupure de la molécule en acide oxalique et en un dérivé du diphénylméthane déjà connu (103) : le dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane XLV F = 126°. Traité par le chlorure de benzoyle en milieu alcalin, selon la méthode de Schotten-Baumann, ce diphénol fournit un dérivé dibenzoylé F = 156°,5. Enfin par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin également, il donne le diméthoxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane F = 55 - 56°, déjà décrit dans la littérature (82 et 104).



ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LE COMPOSE XXXVIII -

La substance, dissoute dans le dioxanne, réagit rapidement avec la quantité équimoléculaire de diazométhane en solution éthérée pour donner sans doute la méthyl -6 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 XLIII. Par addition d'une nouvelle molécule de diazométhane, nous pensions pouvoir accéder à l'éther méthylique XLVI de la forme tautomère énolique. La réaction doit effectivement avoir lieu, mais avec une vitesse très faible car le dégagement d'azote n'est pratiquement pas perceptible.

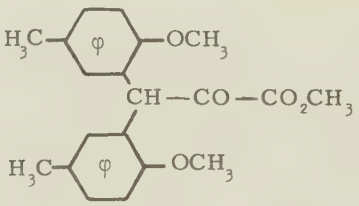
N'ayant pas réussi à faire cristalliser le produit attendu (par long abandon, il ne se forme qu'un verre jaune) nous l'avons traité par un excès de sulfate de méthyle en milieu alcalin. L'ester XLVII qui aurait dû normalement se former, n'a pas non plus cristallisé, aussi l'avons-nous saponifié tel par la potasse alcoolique, ce qui nous a finalement conduit à un composé, F = 164°, répondant à la formule brute $C_{20}H_{22}O_5$. Nous avons attribué à cette substance la structure XLVIII qui est celle de l'acide méthoxy -2 bis (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3, 3 acrylique. Il faudrait toutefois étudier plus en détail les propriétés chimiques de cet acide pour pouvoir en confirmer la structure sans ambiguïté.



XLVI XLVII XLVIII

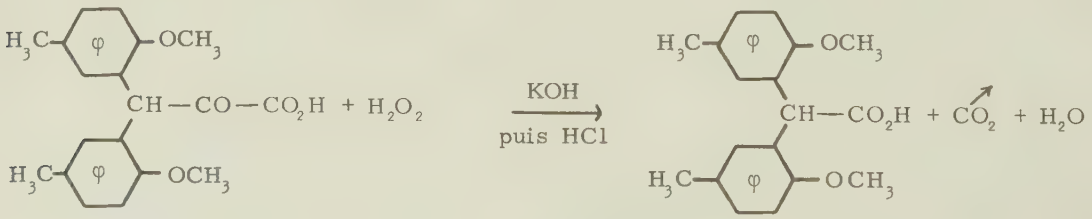
ACTION DU SULFATE DE METHYLE EN MILIEU ALCALIN SUR LE COMPOSE XXXVIII -

On obtient un ester F = 121°,5 auquel nous attribuons la formule XLIX qui est celle du bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvate de méthyle. Le passage de l'ester à l'acide correspondant L peut s'effectuer par action de la potasse alcoolique. Nous n'avons pas encore réussi à faire cristalliser cet acide mais nous avons préparé ses sels de S-benzyl isothiouronium Fi = 175° et de benzylammonium Fi = 156 ± 2°.



XLIX

Enfin l'acide diphénylpyruvique substitué L, en solution alcaline et en présence d'eau oxygénée, se dégrade suivant une réaction classique des acides α - cétoniques. Il y a départ de gaz carbonique et formation d'un acide ayant un atome de carbone de moins que l'acide initial, en l'occurence l'acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique XI dont nous avons déjà établi la constitution (cf page 17).

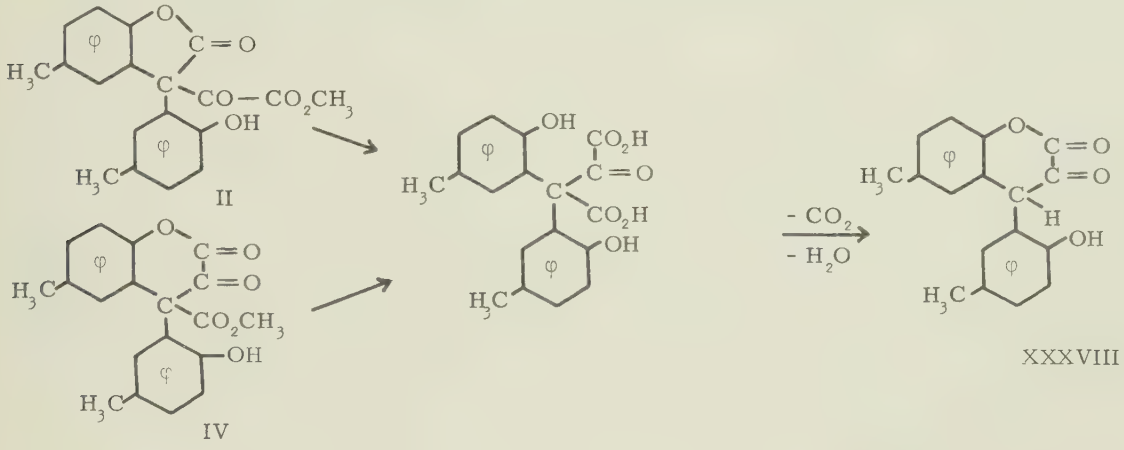


L XI

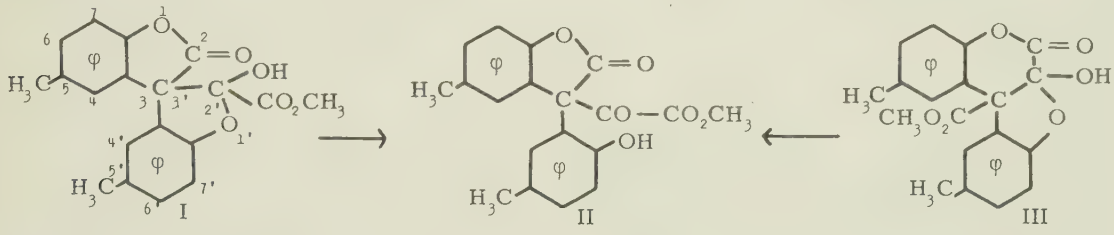
CONCLUSION

Par cette suite de transformations, nous pensons avoir établi sans ambiguïté la structure du produit de transposition B (formule IV). On pourrait objecter toutefois qu'un composé répondant à

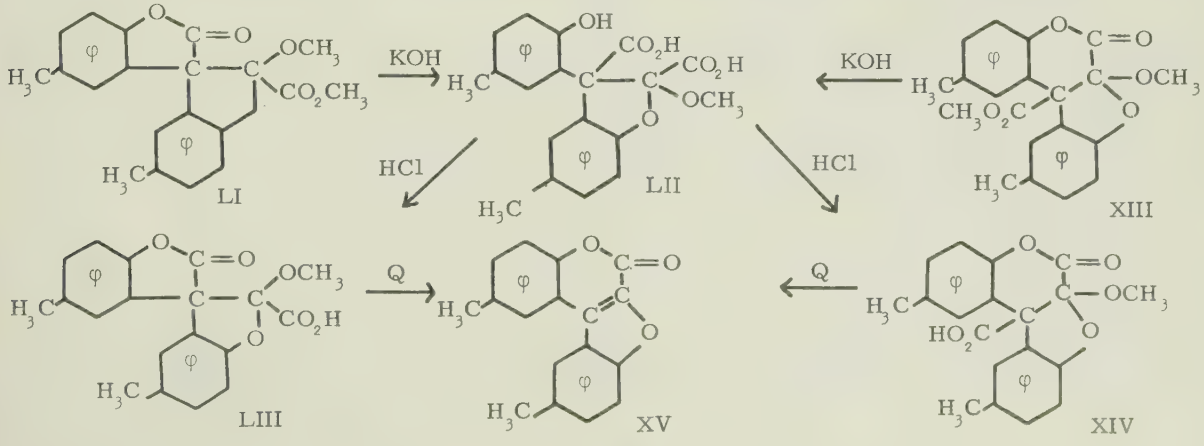
la formule II, à cycle olidique pentagonal, permettrait également de rendre compte de manière satisfaisante des diverses réactions observées. En effet cette méthyl -5 méthoxyoxalyl -3 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2 (II), d'une part, renferme bien un hydroxyle phénolique susceptible d'être méthylé par le diazométhane ou acétylé par l'anhydride acétique, d'autre part peut également conduire à la chromannedione -2, 3 XXXVIII par hydrolyse et décarboxylation en milieu acide ou en milieu alcalin. Lorsqu'on opère en milieu alcalin, en particulier, on peut aisément constater que l'acide β - cétonique instable, qui doit se former intermédiairement au cours de l'hydrolyse, est le même que l'on parte de II ou de IV :



Mais si l'on admet pour B la structure II, il devient plus logique d'attribuer au produit primaire de la condensation A, à la place de la formule III, la formule I, qui est celle d'un composé de type spiro : la méthyl -5 coumarannone -2 3 - spiro -3' hydroxy -2' méthyl - 5' coumaranne carboxylate -2' de méthyle. En effet la transposition permettant de passer de I à II semble tout à fait plausible alors que celle qui ferait passer de III à II est le moins qu'on puisse dire, problématique :



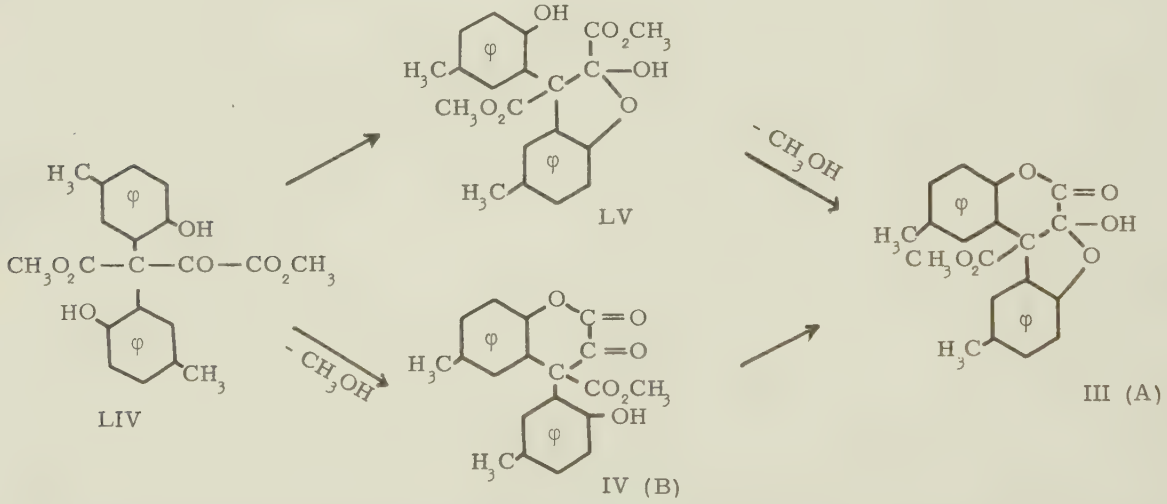
Enfin, si l'on assigne à A la structure I (qui permet elle aussi de prévoir par exemple l'existence de deux dérivés monoacétylés isomères) par action du diazométhane puis de la potasse alcoolique, on doit obtenir successivement des composés répondant aux formules LI et LIII. Toutefois cette dernière structure ne nous semble pas devoir être retenue car lors de la dégradation thermique d'un tel composé pour donner la diméthyl -2, 10 dioxa -5, 7 benzo [c] fluorénone -6 (XV) (dont la constitution nous paraît avoir été bien établie) il faudrait envisager un réarrangement intramoléculaire assez compliqué, comportant en particulier une extension du cycle lactonique.



L'acide de structure XIV apparaît donc comme l'intermédiaire le plus probable susceptible de conduire à XV par dégradation thermique. On pourrait objecter que le diacide LII qui doit se former intermédiairement par action de la potasse alcoolique sur le composé LI (ou sur son isomère XIII), peut ensuite se lactoniser de deux manières différentes et donner en particulier XIV. Mais nous avons fait remarquer précédemment que le monoacide ainsi obtenu, traité par le diazométhane redonnait quantitativement l'ester de départ. Par action de l'acide chlorhydrique sur une solution alcaline de LII le cycle lactonique se reforme donc identique à ce qu'il était avant saponification. En d'autres termes si l'ester initial a la constitution LI, on doit aboutir au monoacide LIII, si au contraire il répond à la formule XIII, c'est l'acide XIV que l'on doit obtenir par saponification.

Par conséquent, si l'on admet que la structure XIV est beaucoup plus probable que la structure LIII pour l'acide Fi = 258± 2°, son ester méthylique F = 260° doit bien répondre à la formule XIII et le produit primaire de la condensation dont il dérivé par méthylation au diazométhane, à la formule III. Enfin comme l'isomérisation de III sous l'action de la chaleur doit normalement conduire à IV, nous pensons ainsi avoir apporté un nombre suffisant de preuves permettant de choisir le couple d'isomères III - IV de préférence au couple I - II pour rendre compte de façon satisfaisante des propriétés chimiques de nos composés fondamentaux A et B.

La structure de ces substances A et B étant maintenant établie, on peut se demander pourquoi, lors de la condensation du dioxosuccinate de méthyle avec le paracrésol, l'on n'obtient pas directement la chromannedione -2, 3 (IV) qui s'est révélée être l'isomère le plus stable du couple III - IV. L'explication que nous allons proposer est liée à l'évolution des produits intermédiaires de la réaction. A un moment donné il se forme vraisemblablement le composé LIV ou bis - (hydroxy -2 méthyl -5 phényl) oxosuccinate de méthyle, lequel peut ensuite évoluer de deux manières différentes pour donner A (III) :



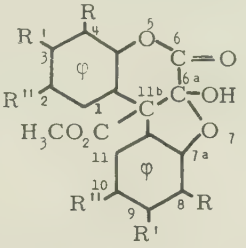
La première voie, par l'intermédiaire de LV, paraît être la plus probable : l'acétalisation précédant l'élimination de méthanol et la formation du cycle olidique hexagonal. En effet si c'est le deuxième processus qui intervient on devrait pouvoir repasser de B à A par chauffage à 60° en milieu acide acétique additionné de chlorure de zinc ; or nous avons vérifié expérimentalement qu'une telle isomérisation ne se produit pas dans ces conditions. A l'aide de modèles moléculaires universels on peut d'ailleurs se rendre compte qualitativement qu'il est plus facile de passer de LV à A, que de B à A. En effet, le cycle tétrahydrofurannique de LV étant sensiblement plan, on constate pratiquement que, moyennant une tension assez faible, il est possible de fermer le cycle δ - lactonique. Au contraire, si l'on considère le composé B avec son cycle oxygéné hexagonal en position d'équilibre, c'est-à-dire en forme de chaise, on se rend effectivement compte que la fermeture du cycle pentagonal, permettant de passer à A, nécessite une traction assez considérable sur les deux extrêmités de la chaîne que l'on veut réunir.

III

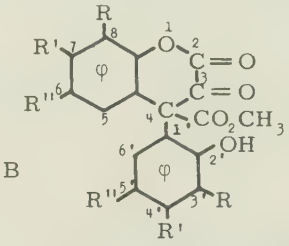
CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE METHYLE AVEC LE PARAMETHOXY-PHENOL ET LES DIMETHYL -2, 4 ET -3, 4 PHENOLS

Ces trois phénols parasubstitués se condensent avec le dioxosuccinate de méthyle d'une manière tout à fait comparable au paracrésol. La réaction s'effectue au sein d'une solution acétique de chlorure de zinc anhydre à 60° et l'on obtient trois composés du type A c'est-à-dire des dérivés de l'hydroxy -6a oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle. Sous l'action de la chaleur, ces produits subissent bien la transposition attendue pour donner des dérivés de la méthoxycarbonyl -4 (hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 de formule B.

A



B

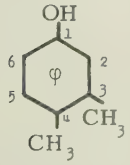


Phénol mis en oeuvre	Nature des substituants	Températures de fusion instantanées	
		A	B
Paracrésol	R = R' = H R'' = CH_3	223 ± 3	211
Paraméthoxy - phénol	R = R' = H R'' = OCH_3	206 - 208	155
Diméthyl -2, 4 phénol	R = R'' = CH_3 R' = H	224 - 226	178
Diméthyl -3, 4 phénol	R' = R'' = CH_3 R = H	223 - 225	262

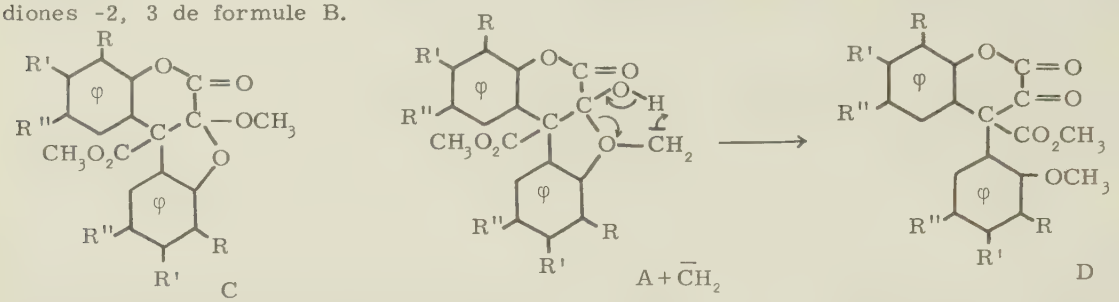
Dans le tableau ci-dessous nous indiquons pour chacun des phénols mis en oeuvre la durée optima de la réaction et les rendements en produits A obtenus dans ces conditions :

Paracrésol	5 à 6 heures	Rendement 70 %
Paraméthoxy - phénol	5 à 6 "	" 48 %
Diméthyl -2, 4 phénol	5 à 6 "	" 65 %
Diméthyl -3, 4 phénol	1/2 à 1 heure	" 70 %

Les rendements sont donc sensiblement les mêmes sauf pour la condensation avec le paraméthoxy - phénol mais il semble assez difficile de préciser les causes de cette exception. En ce qui concerne les durées de réaction, on remarque tout de suite que le diméthyl -3, 4 phénol se condense beaucoup plus rapidement que les autres phénols. Cela ne doit pas nous surprendre car l'un des stades au moins de la réaction doit consister en une attaque électrophile, ainsi que nous l'avons déjà suggéré. Cette attaque se fait naturellement au niveau d'un sommet à forte concentration électronique ; dans le cas du diméthyl -3, 4 phénol le carbone -6 semble tout désigné par suite des effets concordants de l'hydroxyle et du méthyl -3 (Le sommet 2 présente bien les mêmes particularités mais nous ne pensons pas que l'attaque y soit aussi facile qu'en 6 car l'encombrement stérique y est beaucoup plus important). Les carbones des trois autres phénols n'offrent pas de circonstances aussi favorables à une attaque électrophile puisqu'ils ne se trouvent jamais à la fois en ortho de l'hydroxyle et en ortho ou para d'un méthyle ou d'un méthoxyle. Cela explique sans doute pourquoi la réaction est si rapide avec le diméthyl -3, 4 phénol.



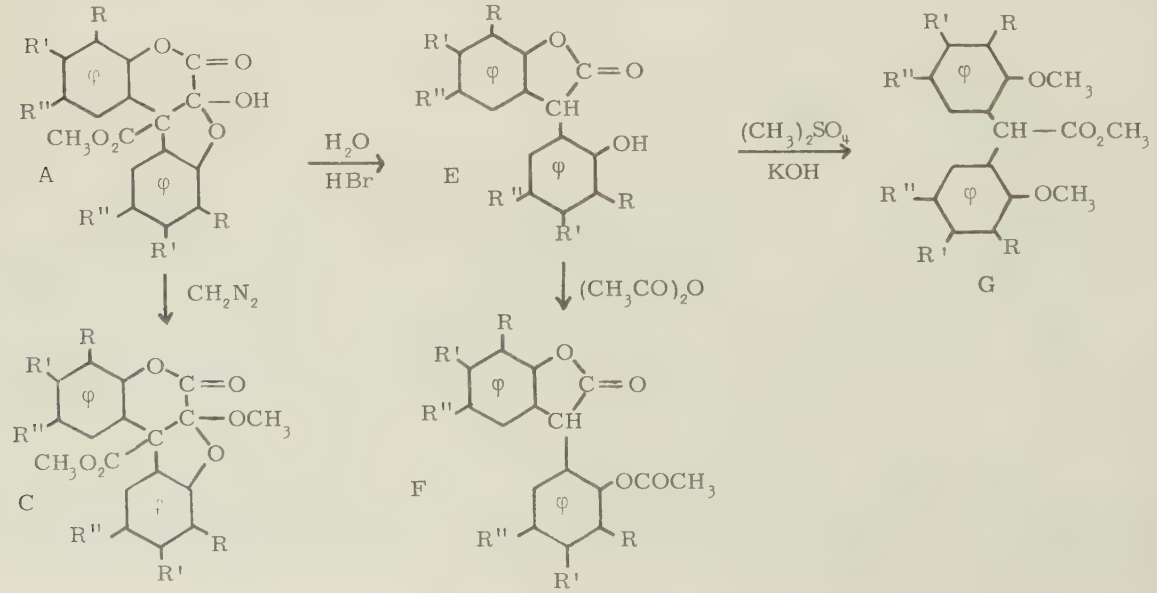
L'action du diazométhane sur les composés du type A donne lieu à un phénomène intéressant déjà signalé dans le cas du paracrésol lui-même. On obtient en effet, à côté du dérivé méthylé normalement attendu C, un isomère D qui n'est autre que le produit de méthylation des chromannediones -2, 3 de formule B.



Nous avons déjà vu comment D pourrait résulter de l'attaque de l'oxygène du cycle tétrahydrofurannique par le carbène $|CH_2$, attaque suivie d'un réarrangement interne par transfert électronique concerté suivant le schéma ci-dessus. L'attaque par le carbène procède d'un mécanisme électrophile puisque le carbone de $|CH_2$ n'a qu'un sextet d'électrons ; elle sera donc d'autant plus facile que les doublets libres de l'oxygène intracyclique seront plus disponibles. On sait qu'un oxygène de type phénolique ou étheroxyde phénolique fixé sur un noyau benzénique fonctionne généralement comme donneur d'électrons. Mais si ce noyau benzénique porte déjà des groupements donneurs d'électrons par effet mésomère comme $-OCH_3$, ou par effet électrorépulsif et hyperconjugaison comme $-CH_3$, les doublets de l'oxygène tétrahydrofurannique seront d'autant plus disponibles et par conséquent la réaction de méthylation avec transposition en chromannedione -2, 3 sera d'autant plus favorisée. C'est bien ce que l'on constate en examinant le tableau ci-dessous qui donne les pourcentages obtenus en produit normal C et de transposition D.

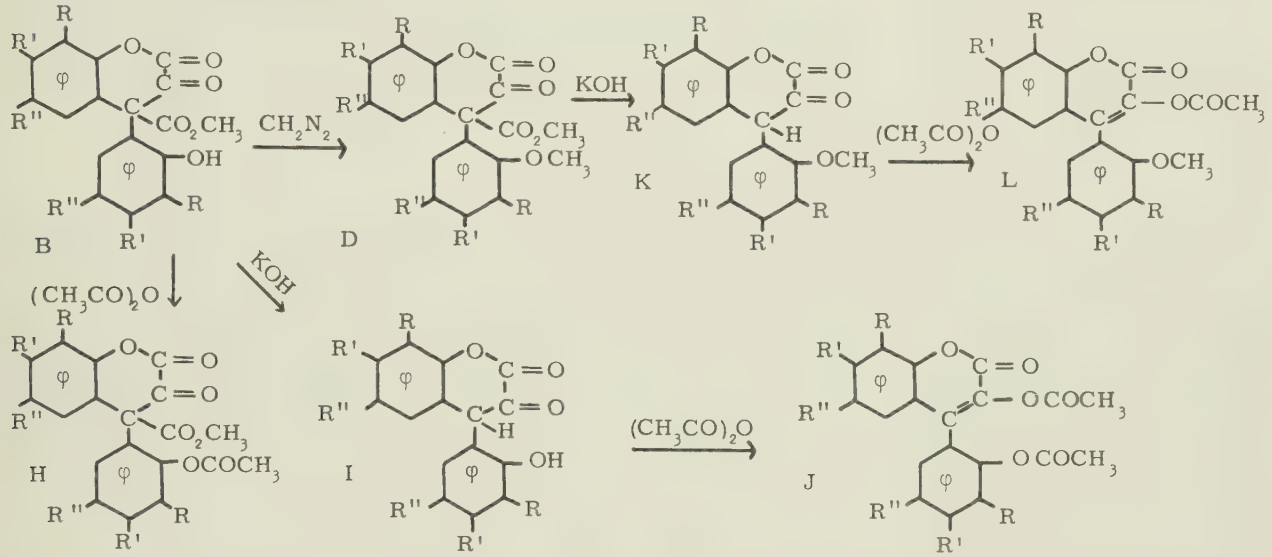
Composé A désigné par le phénol de départ	% de composé C	% de composé D
Paracrésol	74	21
Paraméthoxy - phénol	55	40
Diméthyl -3, 4 phénol	32	62
Diméthyl -2, 4 phénol	20	72

Un méthoxyle ayant un effet électrorépulsif global plus intense qu'un méthyle, la proportion de chromannedione -2, 3 croît nettement lorsqu'on passe du composé A dérivant du paracrésol à celui dérivant du paraméthoxy - phénol. Elle est plus importante encore lorsque le noyau benzénique porte deux méthyles au lieu d'un seul, surtout si le deuxième de ces alcoyles est situé en ortho de l'oxygène tétrahydrofurannique : cas du composé A obtenu à partir du diméthyl -2, 4 phénol.



En plus de la méthylation, nous avons fait subir aux substances du type A l'hydrolyse acide ou alcaline ce qui conduit à des phényl -3 coumarannones -2 E. Ces derniers composés ont été acétylés par l'anhydride acétique et éventuellement transformés en esters diphénylacétiques substitués G par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin (cf. page précédente).

Quant aux composés de la série B, nous leur avons fait subir les transformations schématisées par le tableau ci-dessous :



Nous avons réuni enfin dans un dernier tableau les points de fusion instantanés (tous déterminés par projection sur bloc Maquenne et corrigés de la colonne émergente) des substances que nous avons préparées dans chacune des séries étudiées ; toutes ces substances constituent des produits nouveaux, non encore décrits dans la littérature chimique.

Série / Substituants	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
R = R' = H R'' = CH_3	223 ± 3	211	260	127	208	110,5	118	159	209	156	196	117,5
R = R' = H R'' = OCH_3	206-08	155	217	106	167,5	121	-	149	171	138	180	122,5
R = R'' = CH_3 R' = H	224-26	178	286	139	185	143,5	-	159,5	223	161	169	127
R' = R'' = CH_3 R = H	223-25	262	238	151,5	206	186	157	189	252	170	207	159

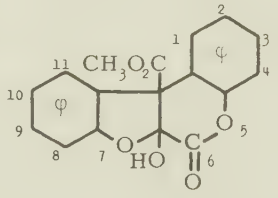
DEUXIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Pour la description des modes opératoires effectivement mis en oeuvre au cours de nos recherches, nous avons adopté le plan suivant :

Chapitre I. Préparation du dioxosuccinate de méthyle.

Chapitre II. Condensation du dioxosuccinate de méthyle avec quatre phénols parasubstitués : paracrésol, paraméthoxyphénol, diméthyl -2, 4 phénol et diméthyl -3, 4 phénol. Obtention de dérivés méthylés ou méthoxylés de l'hydroxy -6a oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11 b de méthyle (composés de type A).*

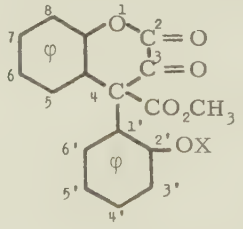


Action du diazométhane sur ces substances de type A : obtention de composés "méthoxy -6a" (type C) et de leurs isomères (type D) dérivant de la méthoxycarbonyl -4 phényl -4 chromannedione -2, 3.

Chapitre III. Hydrolyse acide des composés A : obtention d'(hydroxy -2' phényl) -3 coumarannones -2 substituées (type E). O-acétylesters de E (type F).

Chapitre IV. Action du sulfate de méthyle en milieu alcalin sur les composés E : obtention d'esters diphénylacétiques substitués (type G).

Chapitre V. Transposition thermique des composés A : obtention de dérivés méthylés ou méthoxylés de la méthoxycarbonyl -4 (hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (composés de type B).



B X = H
D X = CH_3
H X = $COCH_3$

O-méthyléthers de B (type D)
O-acétylesters de B (type H)

Chapitre VI. Saponification des composés B : obtention de dérivés de l'(hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (type I) ou de leurs tautomères les hydroxy -3 (hydroxy -2' phényl) -4 coumarines substituées.

Bis O-acétylesters de la forme "hydroxy -3 coumarine" (type J).

Chapitre VII. Saponification des composés D : obtention de dérivés de la (méthoxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (type K).

---

* On trouvera pages 32 et 33 un tableau récapitulatif des formules types correspondant aux dénominations A, B... L.

O-acétylesters de la forme "hydroxy -3 coumarine" (type L)

Chapitre VIII. Composés particuliers à la série du paracrésol, dérivant de A.

1/ Acide méthoxy -6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromènecarboxylique -11b (formule XIV).

2/ Méthoxy -2 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumaranne dicarboxylate -2, 3 de méthyle (formule XVI).

3/ Diméthyl -2, 10 benzofuro [2, 3 - c] chromènone -6 (formule XV).

4/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarilate de méthyle (formule XVII).

5/ Acide méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarilique (formule XVIII).

6/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone. (formule XIX).

Chapitre IX. Composés particuliers à la série du paracrésol, dérivant de B.

1/ Dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane, (formule XLV).

2/ Acide méthoxy -2 bis - (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3, 3 acrylique (formule XLVIII).

3/ Bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvate de méthyle (formule XLIX).

4/ Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvique (formule L).

5/ Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique (formule XI).

Chapitre X. Synthèse de l'acide bis -(méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique.

1/ Bis - (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2, 2 oxo -3 succinate de méthyle (formule XII).

2/ Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique (formule XI).

Chapitre XI. Synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone.

1/ Diméthyl -2, 7 fluoranne (formule XX).

2/ Dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone (formule XXI).

3/ Hydroxy -2 méthoxy -2' diméthyl -5, 5' benzophénone (formule XXII).

4/ (Méthoxy -2' méthyl -5' benzoyl) -2 méthyl -4 phénoxy - acétate d'éthyle (formule XXIII).

5/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone (formule XIX).

Chapitre XII. Synthèses de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone.

A - *Par la méthode de S. Kawaï* (86).

1/ Hydroxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde.

2/ Méthoxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde.

3/ Méthoxy -2 méthyl -5 mandélate d'éthyle (formule XXIX).

4/ Méthoxy -2 méthyl -5 α - chloro phényl - acétate d'éthyle (formule XXX).

5/ Hydroxy -3 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumaranne carboxylate -2 d'éthyle (formule XXXI).

6/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone (formule XXVI).

B - *Par la méthode de Davies et Middleton* (88).

1/ Méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone.

2/ α - bromo méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone (formule XXXIII).

3/ α - paratolyloxy méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone (formule XXXIV).

4/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone (formule XXVI).

I

PRÉPARATION DU DIOXOSUCCINATE DE MÉTHYLE

Ce composé $CH_3O_2C - CO - CO - CO_2CH_3$, PM = 174,1, a été préparé suivant la méthode utilisée par Anschütz et Parlato (12) pour l'obtention de l'ester éthylique correspondant. On sature à froid, par un courant d'HCl gazeux sec, une suspension de dioxytartrate de sodium $NaO_2C - C(OH)_2 - C(OH)_2 - CO_2Na$; 2,5 H_2O dans le méthanol absolu et abandonne le mélange quatre jours à 0°. On filtre le précipité de NaCl, chasse l'excès d'alcool et d'HCl sous vide en ne dépassant pas 40-45° puis distille le résidu sous pression réduite.

Le dioxosuccinate de méthyle se présente sous forme d'une huile orangée Eb_{15} = 112-114° alors que les autres auteurs donnent Eb_{12-13} = 102 - 110° (39) et Eb_{14} = 102 - 104° (40). Pour effectuer les condensations avec les phénols parasubstitués, la fraction qui passe entre 109 et 117° sous 15 mm convient parfaitement ; cette fraction correspond à un rendement variant de 35 à 45 % de la théorie suivant les préparations.

Abandonné à l'air, le dioxosuccinate de méthyle donne rapidement un hydrate incolore, solide, assez soluble dans le méthanol et l'eau, insoluble dans l'éther. Recristallisé dans l'acétone ou le dioxanne il fond, par projection, vers 145° en redonnant le composé anhydre jaune orangé. Fox (39) indique comme point de fusion de cet hydrate 110-112° : il s'agit sans doute d'une température de fusion déterminée par chauffage progressif. L'analyse montre que ce composé renferme 2 molécules d'eau :

Analyse, $C_6H_6O_6$, $2H_2O$, Calculé % C 34,29 H 4,80
Trouvé % C 34,38 H 4,78

On peut penser que les deux fonctions cétoniques se sont hydratées : on aurait donc affaire à un dioxytartrate ou tétrahydroxysuccinate de méthyle $CH_3O_2C - C(OH)_2 - C(OH)_2 - CO_2CH_3$. Cette hydratation est très nettement exothermique, ce que l'on peut aisément constater d'après l'échauffement que provoque l'addition de la quantité calculée d'eau au dioxosuccinate de méthyle fraîchement distillé.

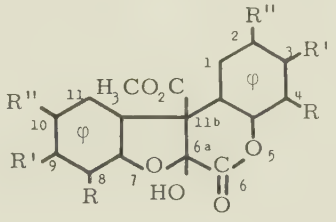
II

CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE MÉTHYLE AVEC QUATRE PHÉNOLS PARASUBSTITUÉS : OBTENTION DE DÉRIVÉS DU 6 - H BENZOFURO [2, 3 - c] CHROMÈNE : A

MODE OPERATOIRE GENERAL -

On dissout à chaud 50 g de chlorure de zinc anhydre (Nous avons utilisé $ZnCl_2$ pur fondu en plaques de Prolabo) dans 75 cm^3 d'acide acétique pur cristallisable. A cette solution, refroidie vers 60°, on ajoute successivement 3/10 mole de phénol puis 1/10 mole soit 17,4 g de dioxosuccinate de méthyle fraîchement distillé. Le mélange réactionnel jaune-orangé est alors porté au bain-marie à 60° ; il pâlit d'abord très nettement puis prend peu à peu des couleurs très intenses allant de l'orangé au rouge. Le précipité d'hydroxy -6a oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (A) apparaît au bout d'un temps qui varie beaucoup avec le phénol mis en oeuvre : de quelques minutes dans le cas du diméthyl -3, 4 phénol, à quelques heures dans d'autres cas.

(A)



Durant la précipitation du produit, qui finit par envahir toute la masse réactionnelle, il y a avantage à ne pas remuer le ballon afin d'éviter la formation de cristaux trop fins, difficiles à essorer et à laver. Lorsque la réaction est terminée, on laisse refroidir lentement durant une nuit, essore et lave deux fois avec une quinzaine de cm^3 de CH_3CO_2H en laissant chaque fois le solvant longuement en contact avec la masse cristalline. Celle-ci est ensuite triturée dans un mortier avec 100 cm^3 d'eau ; on essore à nouveau, lave à l'eau puis au méthanol et sèche à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant. Le produit de condensation ainsi isolé est toujours parfaitement blanc et déjà bien pur, comme le montre l'analyse suivante relative à un produit brut de condensation avec le paracrésol de formule $C_{19}H_{16}O_6$:

Calculé % C 67,05 H 4,73
Trouvé % C 66,83 H 4,73

Il arrive parfois que les produits bruts soient souillés de petites quantités de sels basiques de zinc et même de ZnO ; cependant ces substances minérales ne représentent jamais plus de 2 à 3 % du total et elles s'éliminent facilement par filtration lors de la recristallisation de ces produits bruts dans le benzène.

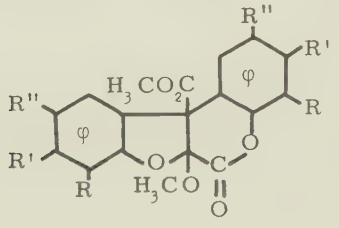
Le traitement des eaux-mères en vue de la récupération du phénol n'ayant pas réagi, et éventuellement de produits secondaires de la réaction, sera étudié dans chaque cas particulier.

Signalons enfin que si, pour une cause quelconque, le précipité formé est trop fin pour être filtré et lavé convenablement, on aura avantage à diluer le mélange réactionnel au moyen de 25-30 cm^3 d'eau chaude additionnés en fin de préparation. Le milieu étant ainsi rendu moins visqueux, la filtration s'en trouvera grandement facilitée.

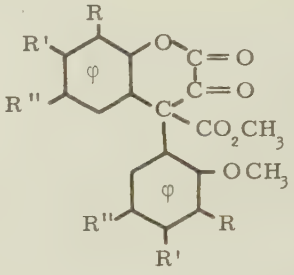
ACTION DU DIAZOMETHANE SUR LES COMPOSES DE TYPE (A) -

Le composé (A), 1/50 mole, est mis en solution dans le minimum de dioxanne ; on refroidit dans un courant d'eau et ajoute un petit excès de CH_2N_2 (1, 1/50 mole au maximum) en solution dans 40 cm³ d'éther glacé. Le diazométhane est préparé selon Organic Syntheses (63) : en traitant 4 g de N-nitroso N-méthyl urée par 12 cm³ de potasse à 40 % en présence de 50 cm³ d'éther, on obtient une solution éthérée renfermant environ 1/40 mole de CH_2N_2. La réaction du diazométhane avec (A) se poursuit généralement pendant plusieurs heures ; on abandonne une nuit à la température ambiante, vérifie qu'il n'y a plus réaction avec un excès de CH_2N_2, filtre s'il y a lieu le précipité formé puis chasse l'éther et le dioxanne sous pression réduite en tiédissant vers 40-50° (le récepteur étant placé dans un bain de glace fondante, on peut récupérer ainsi la majeure partie du dioxanne qui se condense puis ne tarde pas à cristalliser). Le résidu jaune plus ou moins foncé est repris par une quantité convenable de solvant dont nous préciserons la nature dans chaque cas particulier. On recueille deux substances isomères qui sont des dérivés substitués du méthoxy -6a oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (C) et de la méthoxycarbonyl -4 (méthoxy -2' phényl) -4 chromanhedione -2, 3 (D).

(C)



(D)



CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE METHYLE AVEC LE PARACRESOL -

Obtention de l'hydroxy -6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H-benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (A ; R = R' = H ; R" = CH_3).

Le mélange réactionnel se colore en orangé tandis que le produit de condensation A commence à précipiter au bout de 1H 30 à 2H., en aiguilles massives irrégulières. En quelques heures, le précipité envahit toute la masse ; des essais comparatifs ont montré que la réaction est terminée au bout de 5 à 6 heures à 60°. Le rendement en produit brut est voisin de 70 %, son point de fusion instantanée, d'ailleurs très subjectif, est de l'ordre de 223 ± 3°. Les premiers essais de condensation effectués avec des quantités équimoléculaires de paracrésol et de dioxosuccinate avaient donné des rendements de 70 % par rapport au paracrésol mis en oeuvre.

Dans l'espoir d'isoler des produits intermédiaires nous avons également effectué la réaction à la température ambiante. En fait, c'est toujours A qui se forme, mais dans ces conditions, les rendements les meilleurs sont obtenus en augmentant la proportion de chlorure de zinc (75 g de $ZnCl_2$ pour 75 cm³ de CH_3CO_2H, 1/10 mole de dioxosuccinate et 3/10 mole de paracrésol). Par amorçage la précipitation de A, en belles lamelles rectangulaires, commence entre le 2ème et le 3ème jour. Au bout de 3 semaines, le rendement est de 55 %. En laissant encore 10 jours, il monte jusqu'à 62 % puis ne change pratiquement plus.

La substance brute est purifiée par recristallisation dans le benzène ; elle précipite en aiguilles plates brillantes dont le point de fusion est pratiquement identique à celui du produit initial F = 223 ± 3°. Les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 28 - 30 cm³ de solvant à chaud et pour 200 - 220 cm³ à froid. Ce composé est très peu soluble dans l'éther et CH_3OH, peu soluble dans C_6H_6, nettement peu soluble dans l'acétone, l'acétate de méthyle, l'acide acétique et surtout le dioxanne.

Masse moléculaire déterminée par ébullioscopie dans le benzène, calculée 340,3 ; trouvée 342 ± 14.

Analyse, $C_{19}H_{16}O_6$, Calculé % C 67,05 H 4,73
Trouvé % C 67,04 H 4,80

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 243 mμ (M) ; 284,5 (M) et 315 (point d'inflexion à tangente horizontale).

Les eaux-mères de la préparation sont étendues de deux volumes d'eau chaude. Une couche huileuse se sépare cependant qu'un précipité cristallin se forme à la limite des deux phases après un séjour de 48 H à la glacière. Filtré et lavé à l'éther, il fond vers 196 - 197° et se révèle constitué par un mélange de produit A et surtout d'(hydroxy -2' phényl) -3 coumarannone -2 correspondante E (cf chapitre III). On extrait la couche organique à l'éther, neutralise au bicarbonate, chasse l'éther et entraîne le paracrésol à la vapeur. Le résidu, repris par l'éther fournit encore une petite quantité de mélange à peu près identique à celui ci-dessus. On purifie ces deux fractions réunies par cristallisation dans l'acide acétique qui dissout le tout, ou le méthanol qui ne solubilise facilement que la phényl -3 coumarannone -2 substituée E. On recueille finalement 1 à 1,3 g de méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2, F = 205 - 206°, ce qui augmente le rendement global de la préparation de 4 à 5 % en moyenne.

- Acétylation de A. Malgré de nombreux essais, nous n'avons pas réussi à obtenir des résultats parfaitement reproductibles. L'existence probable de deux isomères cis-trans paraît être encore compliquée par des phénomènes de polymorphisme. Nous ne mentionnerons donc que les deux essais qui nous ont paru les plus intéressants.

1er essai : On fait bouillir 4 heures à reflux 1/200 mole de substance A dans 10 cm³ d'anhydride acétique. Le produit brut recueilli après avoir versé dans 200 cm³ d'eau, fond de 168 à 174° (rdt à peu près quantitatif). On le recristallise dans 75 - 80 cm³ de méthanol bouillant ; il se dépose à la fois des prismes massifs (environ 0,8 g F = 177°) et quelques paillettes brillantes F = 159 - 160 puis 177° après que le liquide se soit lentement solidifié sur le Maquenne. En concentrant la solution alcoolique, on recueille surtout du produit en paillettes : 0,5 g environ.

La substance F = 177° est recristallisée dans le méthanol (solubilités 1 g environ pour 35 cm³ de solvant à chaud et pour 300 à froid), elle fond alors à 177,5 - 178°. Une seconde recristallisation ne change pas le point de fusion et pourtant l'analyse donne des résultats assez médiocres :

Analyse, $C_{21}H_{18}O_7$; PM = 382,35 ; Calculé % C 65,96 H 4,74
Trouvé % C 65,62 H 4,88

2ème essai : On fait bouillir deux heures à reflux dans 12 cm³ d'anhydride acétique 1/200 mole de substance A, obtenue par condensation à 60° alors que pour le 1er essai, nous avions pris une substance A préparée par condensation à la température ambiante. Le point de fusion du produit brut est cette fois de l'ordre de 240° (certaines particules fondent vers 235 et d'autres seulement au-dessus de 250°). On le recristallise dans 50 cm³ de butanone et recueille une première fraction de 0,7 g en apparence hétérogène (tablettes massives et prismes allongés) mais dont le point de fusion est bien net F_i = 259 - 260°. En concentrant la solution à 20 cm³ on récolte une seconde fraction de 0,4 g environ identique à la précédente. Enfin par concentration plus poussée, on recueille une dernière fraction, constituée surtout de plaquettes nacrées, 0,6 g, F = 177°, identique au produit principal obtenu lors du 1er essai. On purifie cette 3ème fraction par recristallisation dans le méthanol. Les deux premières fractions sont recristallisées dans la butanone ; on obtient un composé, F_i = 260°, le liquide formé se volatilisent rapidement sans altération notable aussitôt après la fusion. Cette substance correspond bien à un dérivé monoacétylé de A :

Analyse, $C_{21}H_{18}O_7$, PM = 382,35, Calculé % C 65,96 H 4,74
Trouvé % C 65,93 H 4,72

- Action du diazométhane sur A. obtention des composés C et D (avec R = R' = H et R'' = CH_3).

On opère avec 1/25 mole de substance soit 13,6 g en solution dans 70 cm³ de dioxanne. Le diazométhane est additionné en 5 mn ; la réaction s'amorce aussitôt et l'on est obligé de refroidir dans un courant d'eau durant le premier 1/4 d'heure pour éviter un tiédissement trop accentué de la solution. Le composé normalement attendu C commence à cristalliser au bout de 15 à 20 mn cependant que le dégagement d'azote cesse pratiquement après 1H 30 de réaction.

Le précipité est filtré et lavé à l'éther ; il est constitué par du composé C pratiquement pur, F_i = 259 - 260°, en tablettes incolores (rdt 60 à 78 % de la théorie). Après avoir chassé les solvants du filtrat on reprend par 40 cm³ de méthanol bouillant et filtre à chaud. L'insoluble resté sur le filtre et lavé, fond à 257 - 258°, il s'agit donc bien d'un produit identique à la première fraction récoltée. La solution méthanolique encore chaude est amorcée avec de la substance D pure F =127° (cf. chapitre V). On recueille un produit déjà bien pur F = 126 - 126°,5 en tablettes incolores, avec un rendement de 10 à 20 % de la théorie. La concentration de la solution alcoolique fournit encore un peu de composé D souillé de petites quantités de son isomère C à haut point de fusion. Au to-

tal on récupère environ 95 % de dérivé méthylé dont 62 à 85 % de 6H - benzofuro [2, 3 - c]chromène substitué C et le restant de phényl -4 chromannedione -2, 3 substituée D. La moyenne de six préparations ayant porté sur un total de 42,5 g soit 1/8 mole de A ressort à 32,6 g soit 73,5 % de C et 9,1 g soit 20,5 % de son isomère D.

Le composé C est très peu soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone, soluble dans CH_3CO_2H et le benzène. C'est ce dernier solvant que nous avons utilisé pour le purifier (les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 15 - 16 cm^3 à chaud et pour 70 - 80 cm^3 à froid). Il forme alors des prismes allongés, incolores, se sublimant au-dessus de 240 - 250° et fondant nettement par projection à 259°, 5 - 260°, sans aucune décomposition et en se volatilisant rapidement.

Analyse, $C_{20}H_{18}O_6$, PM = 354,35, Calculé % C 67,78 H 5,12
Trouvé % C 67,95 H 5,01

CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE METHYLE AVEC LE PARAMETHOXYPHENOL -

Obtention de l'hydroxy -6a diméthoxy -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2,3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (A ; R = R' = H ; R'' = OCH_3).

Le mélange réactionnel se colore en rouge orangé à rouge et le composé formé A commence à précipiter au bout de 1H 30 à 2H 30. Des essais comparatifs ont montré que la réaction est terminée après 5 à 6 heures de chauffage à 60° et que le rendement en produit brut A atteint au maximum 48 % de la théorie : petites lamelles rectangulaires F_i = 208 - 210°.

Une opération effectuée dans les mêmes conditions mais avec 2 moles seulement de phénol, au lieu de 3, pour 1 de dioxosuccinate, a fourni environ 43 % de produit brut. La condensation peut également avoir lieu à la température ambiante mais la réaction est alors extrêmement lente : la précipitation ne commence en effet qu'au bout de 3 à 4 jours et 5 semaines après, le rendement n'est encore que de 30 %.

La substance brute est purifiée par cristallisation dans le benzène d'où elle précipite sous forme d'un feutrage de fines aiguilles incolores (les solubilités à chaud et à froid sont respectivement de 1 g dans 60 - 65 cm^3 et 600 - 650 cm^3 de solvant). Chose curieuse, le point de fusion, d'ailleurs très subjectif, F_i = 206 - 208°, semble plutôt avoir diminué par rapport à celui du produit brut . L'analyse montre en effet que cette substance retient une 1/2 mole de solvant de cristallisation :

Calculé % pour $C_{19}H_{16}O_8$, PM = 372,3, C 61,29 H 4,33
Calculé % pour $C_{19}H_{16}O_8$, 1/2 C_6H_6 , C 64,22 H 4,65
Trouvé % , C 64,06 H 4,48

Ce benzène de cristallisation peut être aisément décelé à son odeur quand on dissout la substance dans un alcali aqueux ; il ne s'élimine absolument pas par un séjour prolongé à l'étuve à 105°. Pour avoir un produit A exempt de solvant, on recristallise le composé brut dans l'acide acétique à raison de 1 g dans 10 cm^3 ce qui fournit 0,75 g de substance en petits batonnets F_i = 207 - 209° .

Trouvé % C 60,98 H 4,22

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 248,5 mμ (M) ; 296,5 (M) et 320 (point d'inflexion).

Ce composé est insoluble dans l'éther, peu soluble dans CH_3OH et le benzène même à chaud, notablement plus soluble dans CH_3CO_2H et l'acétone à l'ébullition. Il possède la propriété curieuse et assez inattendue de s'isomériser en la phényl -4 chromannedione -2, 3 correspondante B F = 155° par ébullition prolongée dans le méthanol (cf. chapitre V).

Enfin les eaux-mères de la préparation étendues de deux volumes d'eau, neutralisées au carbonate de sodium puis traitées comme il a été vu dans le cas de la condensation avec le paracrésol, ne permettent de récupérer aucun produit secondaire.

Action du diazométhane sur A -

Obtention des composés C et D (avec R = R' = H et R'' = OCH_3).

On dissout 1/50 mole de substance A recristallisée du benzène, soit 8,22 g, dans 60 cm^3 de dioxanne et ajoute le diazométhane en solution éthérée. On refroidit dans un courant d'eau pendant

le premier quart d'heure pour modérer la réaction : celle-ci est généralement terminée au bout de 1H 30 à 2 heures. Après avoir chassé les solvants, le résidu huileux jaune clair cristallise partiellement ; on le traite par 40 cm^3 de CH_3OH bouillant, ce qui est loin de tout dissoudre mais a pour but de faciliter la cristallisation. Après refroidissement, on recueille 7,1 g d'une substance bien blanche mais hétérogène, constituée par un mélange du composé normalement attendu C et de son isomère dérivant de la phényl -4 chromannedione -2, 3 D (cf. chapitre V). En concentrant la solution alcoolique au 1/5 de son volume primitif, on peut encore récolter 0,25 g de produit constitué surtout par D, beaucoup plus soluble dans l'alcool que son isomère. Le rendement global est donc de 7,35 g soit 95 % de la théorie.

La séparation des deux isomères C et D repose sur leur grosse différence de solubilité dans l'alcool méthylique : 1 g dans 100 - 105 cm^3 de CH_3OH bouillant pour C et 1 g dans 3 - 4 cm^3 seulement pour D. On traite les 7,35 g de mélange une demi-heure à reflux par 65 cm^3 de méthanol et filtre à chaud. Le précipité resté sur le filtre est constitué par 3,7 g de produit C presque pur F = 213 - 214°. Le filtrat abandonne après refroidissement 2,4 g puis 0,7 g (en concentrant au 1/5 du volume primitif) d'un mélange de tablettes rectangulaires (composé C) et d'aiguilles prismatiques (composé D), ces dernières prédominant nettement. Les deux dernières fractions, soit 3,1 g, sont traitées durant quelques minutes par 20 cm^3 de CH_3OH bouillant. On filtre l'insoluble (0,4 g de produit C, F = 213°) et amorce le filtrat encore chaud avec du produit D pur F = 106°, ce qui nous permet de recueillir 2 g environ de substance F = 105 - 106° souillée toutefois de quelques particules fondant au-dessus de 200°. Au total, on peut estimer que le mélange initial correspond à un rendement de 55 % en produit normalement attendu C, à peu près entièrement récupérable, et de 40 % en son isomère D plus difficile à isoler pur (26 % seulement ont été effectivement récupérés).

Malgré sa faible solubilité dans ce solvant, la substance C a été purifiée par cristallisation dans le méthanol, à raison de 2 g pour 210 à 220 cm^3 à chaud. On recueille 1,35 g à 1,4 g de produit en petites tablettes rectangulaires incolores, bien solubles dans le benzène à chaud et fondant à 216,5 - 217° sans altération notable (le même alcool de recristallisation peut servir plusieurs fois sans inconvénient pour la pureté du produit ainsi obtenu).

Analyse, $C_{20}H_{18}O_8$, PM = 386,3, Calculé % C 62,18 H 4,69
Trouvé % C 62,27 H 4,58

CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE METHYLE AVEC LE DIMETHYL -2,4 PHENOL -

Obtention de l'hydroxy -6a tétraméthyl -2, 4, 8, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (A, avec R = R'' = CH_3 et R' = H).

Le milieu réactionnel se colore peu à peu en orangé puis en rouge cependant que le produit de condensation A commence à cristalliser au bout de 1H 30 à 2H. Des essais comparatifs ont montré que la réaction est terminée après 5H 30 à 6H de chauffage à 60°, et que le rendement en produit brut ne dépasse généralement pas 60 à 65 % bien que nous ayons obtenu une fois 70 %. Ce composé se présente en petites aiguilles plates F_t = 223 - 225° ; on le purifie par cristallisation dans le benzène d'où il se dépose en beaux prismes parallélépipèdiques (les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 8 - 9 cm^3 de solvant à chaud et pour 35 - 40 cm^3 à froid). Ces cristaux renferment du solvant mais celui-ci s'élimine déjà spontanément par un séjour prolongé à l'air libre. On sèche le produit 1 heure à l'étuve à 100° ce qui nous fournit des prismes blancs opaques, exempts de benzène, dont le point de fusion instantané, d'ailleurs assez subjectif, est de l'ordre de 224 - 226°. Une nouvelle cristallisation dans le benzène ne change pas le point de fusion. Ce composé est très peu soluble dans l'éther et le méthanol, nettement plus soluble dans l'acétone et surtout C_6H_6 et CH_3CO_2H à chaud.

Analyse, $C_{21}H_{20}O_6$, PM = 368,4, Calculé % C 68,46 H 5,47
Trouvé % C 68,42 H 5,37

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 242,5 mμ (M) ; 280,5 et 287,5 (2 maxima voisins) ; 316 (point d'inflexion).

Les eaux-mères de la préparation sont étendues de deux volumes d'eau chaude. Il se sépare une huile rougeâtre cependant qu'un petit précipité de composé A (0,3 à 0,6 g) se forme à la limite des deux phases. On filtre ce précipité, extrait deux fois à l'éther, décante, chasse le solvant et soumet le résidu à l'entrainement à la vapeur ce qui permet de récupérer 12 à 15 g de diméthyl -2, 4 phénol sur les 36,6 g engagés dans la réaction. Le résidu de l'entrainement à la vapeur ,

orangé et visqueux, est repris par l'éther. On récolte ainsi 1 g environ de substance rose-saumon qui est aussitôt recristallisée dans 15 cm^3 de méthanol après avoir été traitée au charbon décolorant. Il se forme 0,4 g de tablettes massives jaune clair F_i = 184° avec décomposition, identiques à celles obtenues par hydrolyse acide de A : il s'agit donc de E (cf chapitre III) dérivé substitué de la phényl -3 coumarannone -2. Par concentration de la solution alcoolique, on obtient encore 0,2 g de produit, mélange de E et d'une substance non identifiée en fines aiguilles plates F = 232 -233°.

Action du diazomethane sur A -

Obtention des composés C et D (avec R = R'' = CH_3 et R' = H).

On dissout 1/50 mole soit 7,36 g de A dans 95 cm^3 de dioxanne et ajoute le diazométhane en solution éthérée. Le dégagement d'azote commence peu après et se poursuit tout doucement pendant plus de quatre heures. On filtre le lendemain un petit précipité blanc, 0,7 g environ, formé de fines aiguilles microscopiques F = 285 - 286° et qui constitue le produit normalement attendu C . Après avoir chassé les solvants sous vide on reprend par 50 cm^3 de CH_3OH, laisse bouillir 5 minutes et filtre à chaud. L'insoluble, 0,8 g environ, se révèle identique au produit déjà recueilli, il est simplement un peu moins pur F = 280°.

La solution méthanolique encore chaude, est amorcée avec un peu de substance D pure , F = 139° (cf. chapitre V) ce qui permet de recueillir 4,8 g de composé F = 138 - 138°,5 en belles tablettes incolores. Par concentration au 1/5 du volume primitif, on recueille encore une petite quantité de substance F = 280°, puis 0,7 g environ F = 138°. Au total donc, on aura récolté à peu près 20 % de produit normalement attendu C et 72 % de son isomère D. On peut augmenter notablement la proportion de C en opérant de manière identique mais en utilisant trois fois la quantité théorique de diazométhane que l'on additionne d'un seul coup. Dans ces conditions, il se forme en moyenne de 40 à 45 % de produit "normal" C, F = 286° et de 45 à 50 % de son isomère à bas point de fusion D.

Le composé C est peu soluble dans les solvants organiques usuels, on le purifie par dissolution dans le benzène d'où il cristallise lentement sous forme d'une poudre blanche microcristalline (les solubilités à chaud et à froid sont respectivement de l'ordre de 1 g pour 30 cm^3 et pour 90 cm^3). Il se sublime rapidement sans altération à partir de 240 - 250° et fond très nettement à 286° par projection sur le Maquenne sans décomposition apparente.

Analyse, $C_{22}H_{22}O_6$, PM = 382,4, Calculé % C 69,10 H 5,80
Trouvé % C 69,25 H 5,68

CONDENSATION DU DIOXOSUCCINATE DE METHYLE AVEC LE DIMETHYL -3, 4 PHENOL -

Obtention de l'hydroxy -6a tétraméthyl -2, 3, 9, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle (A, avec R' = R'' = CH_3 et R = H).

Après l'addition du dioxosuccinate, le mélange réactionnel passe en quelques minutes de l'orangé au jaune pâle puis à nouveau à l'orangé. La condensation est particulièrement rapide dans ce as puisque le produit formé A commence à cristalliser moins de 5 minutes après le mélange des éactifs. La réaction est pratiquement terminée au bout de 20 à 30 minutes de chauffage à 60°, mais on laisse généralement une heure au bain-marie pour parfaire la condensation. Le produit brut se présente en fines aiguilles microscopiques F_i = 222 - 225° par projection sur le bloc Maquenne ; le rendement est de l'ordre de 70 à 72 %.

La condensation s'effectue également bien à la température ambiante. La substance commence à précipiter au bout de 12 à 15 heures et après 5 jours le rendement atteint 62 % en un produit identique à celui obtenu à 60°. Ce composé est très peu soluble dans l'éther, le méthanol et même le benzène : il est nettement plus soluble par contre dans l'acide acétique, l'acétone et surtout le dioxanne et la pyridine. On le purifie par cristallisation dans le benzène (solubilité à chaud 1g pour 70 - 75 cm^3 de solvant et près de 20 fois plus petite à froid) d'où il précipite en longues aiguilles ou dans l'acide acétique (solubilité à chaud 1 g pour 18 - 20 cm^3, à froid 1 g pour 130 - 140 cm^3) d'où il se dépose en plaquettes allongées. Le point de fusion ne change pratiquement pas par rapport à celui du produit brut et demeure très subjectif : F_i = 223 - 225°. Le liquide formé se solidifie rapidement en donnant une croûte cristalline rosée qui fond à son tour vers 260° : la fusion de A s'est en effet accompagnée d'une isomérisation rapide et quantitative en la phényl -4 chromannedione -2, 3 substituée B (cf chapitre V).

Analyse, $C_{21}H_{20}O_6$, PM = 368,4, Calculé % C 68,46 H 5,47
Trouvé % C 68,37 H 5,56

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 242 mμ (M) ; 284,5 (M) et 320 (point d'inflexion).

En traitant les eaux-mères de la condensation comme cela a été vu dans le cas du diméthyl -2, 4 phénol, on récupère tout d'abord par entrainement à la vapeur une douzaine de grammes de diméthyl -3, 4 phénol cristallisé sur les 36,6 g engagés dans la réaction. On peut ensuite isoler plusieurs substances, mais toujours en très faibles quantités (0,1 à 0,2 gramme) et qui ne paraissent pas être des produits constants de la réaction (aiguilles brillantes F = 193 - 194° ; prismes globuleux F = 201 - 202° ; mélanges inséparables...). L'une seulement de ces substances est un peu plus abondante que les autres (0,4 à 0,8 gramme) et sa présence dans les eaux-mères est plus régulière ; nous l'avons identifiée comme étant la diméthyl -5, 6 (hydroxy -2' diméthyl -4', 5' phényl) -3 coumarannone -2 E (cf chapitre III), aiguilles incolores, F = 204 - 205° après recristallisation dans le méthanol.

Action du diazométhane sur A -

Obtention des composés C et D (avec R' = R'' = CH_3 et R = H).

On dissout 1/50 mole de composé soit 7,36 g dans 60 cm^3 de dioxanne et traite par le diazométhane. Le dégagement d'azote dure environ 2 heures. Après avoir chassé les solvants on reprend par 50 cm^3 de CH_3OH ce qui provoque une abondante précipitation de produit cristallisé : 6,8 g puis encore 0,4 g après concentration de la solution alcoolique. Le rendement total est donc de 94 % de la théorie ; c'est un mélange de composé attendu C et de son isomère D dérivé substitué de la phényl -4 chromannedione -2, 3 (cf chapitre V).

On traite le tout durant 1/2 heure par 70 cm^3 de méthanol bouillant et filtre à chaud. Le résidu insoluble, 2,45 g environ F_t = 236 - 237°, est constitué par la substance normalement attendue C (rendement 32 %). En amorçant la solution alcoolique encore tiède avec du composé D pur, F = 151°, on recueille 3,4 grammes de plaquettes incolores : F = 150 - 151°. Enfin par concentration de la solution alcoolique, il se dépose à nouveau du produit D souillé par de petites quantités de C. Au total, on peut admettre qu'il s'est formé environ 32 % de composé C, à peu près entièrement récupérable et 62 % de son isomère D, plus difficile à isoler à l'état pur (56 % ont cependant été effectivement récupérés).

Le composé C est purifié par recristallisation dans le benzène d'où il se dépose en petites plaquettes incolores fondant nettement à 238° par projection sur le bloc Maquenne, sans altération apparente et en se volatilisant rapidement (le composé solide se sublime en effet notablement dès 210 - 220°). Les solubilités dans le benzène sont d'environ 1 g pour 8 cm^3 de solvant à chaud et pour 32 - 35 cm^3 à froid.

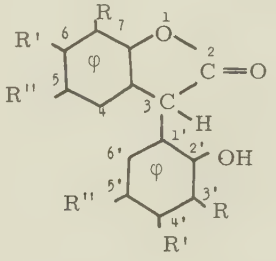
Analyse, $C_{22}H_{22}O_6$, PM = 382,4, Calculé % C 69,10 H 5,80
Trouvé % C 69,17 H 5,71

III

HYDROLYSE ACIDE DES COMPOSÉS A : OBTENTION D'(HYDROXY -2' PHÉNYL) -3 COUMARANNONES -2 SUBSTITUÉES : E

MODE OPERATOIRE GENERAL -

Les substances A sont traitées à léger reflux, au moyen d'un bain d'huile maintenu vers 115 - 118°, par un mélange d'acide acétique pur et d'HBr concentré à 40 %. (densité 1,38) en proportions variables suivant les cas (généralement 2,5 volumes de CH_3CO_2H pour 1 d'HBr). La dissolution de A s'effectue en 1 heure environ, l'ébullition étant maintenue 1H 30 à 2 heures. Les composés formés E cristallisent au cours du refroidissement ; pour avoir des produits, les plus purs possibles, on a avantage à amorcer la solution acétique encore chaude. On essore, lave à l'acide acétique puis abondamment à l'eau et sèche à l'étuve à 110° jusqu'à poids constant.



(E)
(F : -O-$COCH_3$ à la place de -OH 2')

La solution mère est distillée sous pression réduite au bain-marie vers 50-60° de manière à éliminer au maximum les acides acétique et bromhydrique. Le résidu brun-violacé à moitié solide est traité par une solution concentrée de $NaHCO_3$ jusqu'à cessation de l'effervescence. Le précipité insoluble est filtré : il est constitué par du produit E assez impur. Le filtrat aqueux est amené à ph 4,5 et additionné à chaud d'une solution concentrée de chlorure de calcium. Il se forme un précipité que l'on a identifié comme étant de l'oxalate de calcium mono-hydraté Ca (C_2O_4), H_2O PM = 146 par titrage au permanganate en milieu acide. D'autre part, par calcination au rouge sombre, cet oxalate de calcium se transforme bien en carbonate.

O-acétyl ester F. On fait bouillir à léger reflux, 1/2 heure, 1/200 mole de substance E dans 10 cm^3 d'anhydride acétique. Après refroidissement on verse la solution dans 200 cm^3 d'eau. L'anhydride s'hydrolyse lentement en abandonnant le plus souvent une substance cristalline F avec un rendement sensiblement quantitatif. On essore, lave à l'eau, sèche à l'étuve et recristallise dans un solvant qui sera précisé dans chaque cas particulier.

METHYL -5 (HYDROXY -2' METHYL -5' PHENYL) -3 COUMARANNONE -2. E. (R = R' = H ; R'' = CH_3).

On traite 6,8 g soit 1/50 mole du composé A correspondant par un mélange de 32 cm^3 d'acide acétique et de 13 cm^3 d'HBr. La dissolution est complète au bout de 1H à 1H 1/4 ; on laisse au total 1H 30 à l'ébullition. Après refroidissement on recueille 3,55 g de substance en aiguilles brillantes, F_i = 207 - 207°,5, donc pratiquement pure (rendement 70 %). On la recristallise dans le méthanol (solubilités de l'ordre de 1 g pour 7 - 8 cm^3 à chaud et pour 20 cm^3 à froid), elle fond alors très nettement à 208° par projection sur le Maquenne.

Analyse, $C_{16}H_{14}O_3$, PM = 254,3, Calculé % C 75,57 H 5,55
Trouvé % C 75,66 H 5,51

La solution acétique mère traitée suivant la méthode décrite précédemment fournit 78 % environ de la quantité théorique d'oxalate de calcium et un petit précipité organique rose violacé F < 190° très difficile à purifier. Ce précipité est un mélange renfermant entre autres choses de petites quantités de la phényl -4 chromannedione -2, 3 I (cf chapitre VI).

Au début de nos recherches nous avions envisagé d'hydrolyser le compose A en milieu alcalin. Mais, comme nous l'avons déjà signalé dans la partie théorique, on aboutit toujours dans ce milieu à un mélange de phényl -3 coumarannone -2 substituée E (par élimination d'acide oxalique) et de phényl -4 chromannedione -2, 3 substituée I (par décarboxylation). Par ailleurs, non seulement la réaction n'est pas univoque, mais nous ne sommes jamais arrivés malgré de nombreux essais à des résultats entièrement reproductibles. Généralement on ne réussit à isoler que le seul composé I, avec des rendements de 10 à 25 % au maximum, du fait qu'il est moins soluble que E dans les solvants usuels comme CH_3OH.

Une fois seulement nous avons obtenu 35 % de composé E en magnifiques aiguilles brillantes se sublimant au-dessus de 180 - 185° et fondant par projection à 208°. Pour cela nous avions traité 1/100 de mole de A par 20 cm^3 de potasse aqueuse 4N, 5 minutes à l'ébullition. La solution alcaline jaune rendue acide par HCl 2N laisse déposer une huile qui cristallise au bout de quelques jours. On dissout les 2 g de substance dans 10 cm^3 de méthanol bouillant, filtre à chaud et amorce avec du produit pur E, F = 208°, ce qui permet de recueillir 0,85 g environ de phényl -3 coumarannone -2 substituée E. La liqueur-mère extraite à l'éther puis traitée à ph 4,5 par $CaCl_2$ fournit 70 % de la théorie en oxalate de calcium. Au cours de la plupart des autres essais en milieu alcalin, la quantité d'oxalate récupérée n'a pas dépassé 60 à 62 % ; il devient alors très difficile d'isoler l'une ou l'autre des deux lactones E ou I à l'état pur.

O-acétylester F. Le produit brut 1,5 g environ est très soluble dans le méthanol, aussi le purifie-t-on par dissolution dans 18 cm^3 d'oxyde d'isopropyle à chaud. On recueille 1 g de magnifiques aiguilles prismatiques à éclat argentin F = 110°,5.

Analyse, $C_{18}H_{16}O_4$, PM = 296,3, Calculé % C 72,96 H 5,44
Trouvé % C 72,93 H 5,44

METHOXY -5 (HYDROXY -2' METHOXY -5' PHENYL) -3 COUMARANNONE -2 E. (R = R' = H, R'' = OCH_3).

Comme on pouvait le penser a priori, la méthode générale d'hydrolyse acide des composés A n'est pas applicable à ce cas particulier car le mélange bouillant CH_3 - CO_2H, HBr est un agent de déméthylation énergique. Nous avons tout de même effectué un essai dans les conditions suivantes : 1/200 mole de A est traité 1H 30 à léger reflux par 10 cm^3 de CH_3CO_2H et 4 cm^3 d'HBr. Comme rien ne cristallise au refroidissement, on chasse les solvants sous vide et neutralise le résidu au moyen de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse, extraite à l'éther, puis traitée par $CaCl_2$ en milieu tampon acétique fournit 70 % environ de la quantité théorique d'oxalate de calcium. Quant à l'extrait éthéré il a finalement permis de récupérer 0,25 g de substance cristalline incolore F = 160° (du méthanol). Ce point de fusion ne change pas après une seconde cristallisation dans le méthanol. Le composé ainsi obtenu est sans doute un dérivé partiellement ou totalement déméthylé de la γ - lactone E préparée par saponification de A et fondant à 167°,5 ainsi que nous allons le voir.

L'hydrolyse acide étant impraticable nous avons donc opéré comme suit en milieu alcalin. On traite 1/100 mole, soit 4,11 g de composé A à 1/2 C_6H_6, par 40 cm^3 de KOH 2N. La dissolution s'effectue normalement à froid avec des colorations vert-bleu plus ou moins intenses. On tiédit quelques minutes pour faire disparaître éventuellement le trouble qui subsisterait ; la couleur se stabilise alors au jaune-orangé. Après refroidissement on acidifie par HCl 2N : la solution se décolore et abandonne quelques gouttelettes huileuses brunes. Il se forme ensuite dans les 24 heures qui suivent un précipité floconneux blanc qui provoque peu à peu la cristallisation de l'huile : l'ensemble représente à peu près 2,55 g de substance brute. Les eaux-mères traitées par la méthode habituelle fournissent ensuite 72 % de la quantité théorique d'oxalate de calcium.

La purification du produit brut ne donne finalement que des rendements très médiocres en substance pure E. Nous avons constaté qu'il est préférable de traiter séparément le précipité floconneux blanc-grisâtre (1,1 g environ) et le produit brun violacé provenant de la solidification de l'huile (1,45 g). La première fraction est dissoute dans 2,5 cm^3 de CH_3CO_2H chaud. On ne recueille que 0,35 g de composé E incolore en plaquettes allongées F_i = 167,5 que l'on sèche longuement au dessicateur à vide.

Analyse, $C_{16}H_{14}O_5$, PM = 286,3, Calculé % C 67,11 H 4,93
Trouvé % C 66,94 H 4,95

Ce composé est bien soluble dans l'alcool chaud, très peu soluble dans le benzène même bouillant.

La seconde fraction (1,45 g) est recristallisée dans l'acide acétique ayant servi à purifier la première. Le produit qui précipite (0,45 g puis 0,4 g après évaporation partielle du solvant) est coloré en rose-violacé et se révèle hétérogène. Il renferme des glomérules d'une substance étrangère F_i = 170° qui est vraisemblablement la méthoxy -6 (hydroxy -2' méthoxy -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 I (cf chapitre VI) F = 171° ; le point de fusion du mélange ne donne lieu en effet à aucune dépression. D'autre part, par acétylation on obtient bien un O-acétyl ester F_i = 137° identique à J, dérivé diacétylé de I. Au total, après de nouvelles purifications, on ne récupère finalement que 24 à 25 % de la théorie de composé E, F = 167 - 167°,5, dont la moitié reste légèrement coloré en rose.

O-acétylester F. Comme nous ne disposons que de très peu de composé E pur, nous acétylons directement le produit brut de la saponification précédente. Par ébullition de 1/2 heure à reflux de 1,5 g de E dans 10 cm³ d'anhydride acétique, il se forme, après avoir versé dans 100 cm³ d'eau, 1,5 g de dérivé acétylé gris violacé que l'on purifie par cristallisation dans 15 cm³ de CH_3OH en présence de charbon décolorant. On récolte ainsi une première fraction de 0,7 - 0,8 g de tablettes massives, F_i = 120°, légèrement colorées, puis en concentrant la solution alcoolique un produit nettement plus coloré, souillé de touffes de fines aiguilles incolores F_i = 137°, identifiées comme étant le composé J déjà signalé ci-dessus.

Le composé E, F_i = 120, est purifié à nouveau par cristallisation dans le méthanol (solubilité de l'ordre de 1 g pour 8 - 9 cm³ de solvant à chaud et pour 50 cm³ à froid). La substance obtenue F_i = 121° bien qu'encore très légèrement teintée, donne lieu à une analyse correcte.

Analyse, $C_{18}H_{16}O_6$, PM = 328,3, Calculé % C 65,84 H 4,91
Trouvé % C 65,67 H 4,80

DIMETHYL -5,7 (HYDROXY -2' DIMETHYL -3', 5' PHENYL) -3 COUMARANNONE -2 E. (R = R" = CH_3 ; R' = H).

On traite 1/100 mole soit 3,68 g du composé A correspondant par un mélange de 20 cm³ d'acide acétique et 7 cm³ d'HBr. La dissolution est pratiquement terminée au bout d'une heure d'ébullition ; on laisse encore 1/4 heure à reflux puis abandonne 24 heures. On récolte ainsi 2,2 g de produit E légèrement coloré en rose-saumon ; par addition de quelques cm³ d'eau à la liqueur mère et dissolution du trouble formé à chaud, il précipite encore 0,4 g de produit (rendement total 85 %).

La substance brute est purifiée par cristallisation dans 40 cm³ de CH_3OH d'où elle se dépose en tablettes massives, incolores, F_i = 184,5 - 185° en donnant rapidement un liquide noirâtre, poids 1,4 g. En concentrant la solution alcoolique, on peut encore récupérer 0,5 à 0,6 g de produit impur, F_i = 180°. Le rendement en produit purifié est de 60 % environ. Une nouvelle recristallisation dans le méthanol ne change pas le point de fusion mais a plutôt tendance à provoquer une certaine altération car la solution alcoolique d'abord jaune clair, vire à l'orangé au bout de quelques heures. D'ailleurs cette phényl -3 coumarannone -2 substituée E n'a jamais pu être obtenue à un degré de pureté satisfaisant ; les analyses sont très médiocres et deux échantillons différents ayant le même point de fusion ont donné lieu à un écart de 1 % sur le carbone.

Analyse, $C_{18}H_{18}O_3$, PM = 282,3, Calculé % C 76,57 H 6,43
Trouvé % : 1er échantillon C 76,03 H 6,38
: 2ème " C 77,09 H 6,24

Les eaux-mères de l'hydrolyse acide traitées comme il a été indiqué au début du chapitre permettent de récupérer environ 75 % de la quantité théorique d'oxalate de calcium.

O-acétylester F. Le produit brut jaune clair, F = 140°, est recristallisé dans 20 cm³ de méthanol. On recueille ainsi 1,2 g de prismes rhombiques incolores F = 143 - 143°,5.

Analyse, $C_{20}H_{20}O_4$, PM = 324,4, Calculé % C 74,05 H 6,21
Trouvé % C 74,10 H 6,09

DIMETHYL -5, 6 (HYDROXY -2' DIMETHYL -4', 5' PHENYL) -3 COUMARANNONE -2 E. - R' = R'' = CH_3 ; R = H).

On l'obtient par hydrolyse du composé A correspondant mais dans ce cas la réaction est loin d'être univoque car, d'une part on ne recueille que 55 % de l'acide oxalique qui devrait théoriquement se former, et d'autre part il apparaît toujours des quantités importantes de la ϑ - lactone I (cf chapitre VI) qui est le résultat d'une décarboxylation d'un produit intermédiaire non isolé. Nous avons également essayé de saponifier A en milieu alcalin mais les résultats sont encore plus décevants. Il semble que ce soit alors la réaction conduisant à la phényl -4 chromannedione -2, 3 substituée I qui devient prépondérante car, du mélange brut nous n'avons plus du tout réussi à extraire de γ - lactone E.

On fait bouillir à reflux pendant 2 heures 1/100 mole de A dans 40 cm^3 de CH_3CO_2H additionné de 14 cm^3 d'HBr. Le solide disparaît au bout d'une heure. Après refroidissement on amorce avec de la substance pure E, F_i = 206°, ce qui permet de recueillir une première fraction de 1,15 g de substance F_i = 200 - 201°, en aiguilles plates. On chasse les acides sous vide, neutralise au bicarbonate et récupère ainsi une deuxième fraction de 1,6 g, de substance grisâtre F_i = 190 - 195°, mélange impur des 2 lactones E et I. La première fraction F_i = 200 - 201° peut être utilisée telle qu'elle est en vue de la préparation de l'O-acétylester F ou du diphénylacétate de méthyle substitué G. En vue de l'analyse, on la purifie par cristallisation dans le méthanol d'où elle se dépose en aiguilles incolores F_i = 206°.

Analyse, $C_{18}H_{18}O_3$, PM = 282,3, Calculé % C 76,57 H 6,43
Trouvé % C 76,54 H 6,54

Quant au mélange F_i = 190 - 195° traité par 20 cm^3 de CH_3OH, il fournit d'abord 0,3 à 0,5 g de ϑ - lactone I, F_i = 249°, puis 0,4 à 0,5 g de la γ - lactone E F_i = 204°, enfin un produit hétérogène fortement altéré.

O-acétylester F. Le produit brut, légèrement jaunâtre, fond à 184 - 185°. On le recristallise dans 60 - 65 cm^3 d'alcool éthylique d'où il se dépose en tablettes incolores agglomérées : F = 185,5 - 186°. La solubilité dans l'éthanol chaud est de l'ordre de 1 g pour 35 - 40 cm^3, elle est de 6 à 7 fois plus faible à froid.

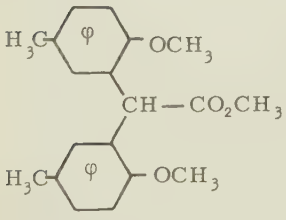
Analyse, $C_{20}H_{20}O_4$, PM = 324,4, Calculé % C 74,05 H 6,21
Trouvé % C 74,26 H 6,24

IV

ESTERS DIPHÉNYLACÉTIQUES SUBSTITUÉS : G

Deux de ces composés seulement ont pu être obtenus par action du sulfate de méthyle en milieu alcalin sur les γ - lactones E ou même directement sur les composés A.

BIS - (METHOXY -2 METHYL -5 PHENYL) ACETATE DE METHYLE -



PM = 314,36

Pour préparer ce composé on peut partir directement du produit de condensation A du dioxosuccinate de méthyle avec le paracrésol. On en dissout 1/100 de mole, soit 3,4 g, dans 40 cm³ de KOH aqueuse 4N, tiédit vers 50° et ajoute 10 cm³ de $(CH_3)_2SO_4$ ce qui provoque un échauffement assez violent du mélange en même temps que la décoloration de la solution, initialement jaune. On agite 5 mn, ajoute à nouveau 10 cm³ de sulfate de méthyle et agite 5 autres minutes. Le mélange réactionnel, devenu acide, est alors rendu franchement alcalin au moyen de KOH 4N puis est maintenu 1/4 heure au bain-marie bouillant. Au refroidissement, l'huile ocre insoluble se solidifie. On broie ce précipité, essore, lave et sèche au dessicateur à vide. On récupère ainsi 2,8 à 3 g de substance fondant progressivement de 110 à 112°, que l'on purifie par dissolution dans le méthanol chaud. Elle cristallise en paillettes nacrées F = 117 - 117°,5 ; rendement 2 g à 2,2 g soit 65 à 70 % de la théorie. Une nouvelle purification dans CH_3OH donne un produit fondant nettement à 118°,5. (les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 4 - 5 cm³ de solvant à chaud et pour 50 cm³ à froid).

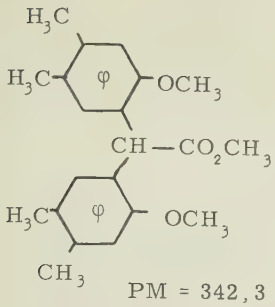
Analyse, $C_{19}H_{22}O_4$, Calculé % C 72,59 H 7,05
Trouvé % C 72,89 H 7,12

Les eaux-mères alcalines de la préparation abandonnent par acidification 0,1 à 0,2 g d'un produit grisâtre qui n'est autre que l'acide correspondant à l'ester ci-dessus. On le dissout dans 6 - 7 cm³ d'éther et additionne un égal volume d'éther de pétrole ; il se forme des petits prismes incolores F_i = 160 - 161°. Ce produit est bien identique à l'acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique préparé par d'autres voies (cf chapitres IX et X). On peut également l'obtenir par saponification de l'ester correspondant au moyen de KOH alcoolique 2N à l'ébullition à reflux durant 10 à 15 minutes. On chasse ensuite l'alcool sous vide, reprend par l'eau et acidifie : le produit brut ainsi précipité fond à 157 - 58°. On le purifie au moyen du mélange éther-éther de pétrole ou d'oxyde d'isopropyle (cf chapitre IX).

Le mode opératoire pour préparer cet ester diphénylacétique substitué G à partir de la γ - lactone E (cf chapitre III) est le même que lorsqu'on part directement du produit de condensation A.

BIS - (METHOXY -2 DIMETHYL -4, 5 PHENYL) ACETATE DE METHYLE -

On dissout au bain-marie bouillant 1/200 mole soit 1,45 g de la γ - lactone correspondante E, F = 206°, dans 20 cm³ de KOH 2N, puis ajoute 2,5 cm³ de sulfate de méthyle et agite 5 minutes. La solution devient acide ; on la rend alcaline par 10 cm³ de KOH 2N, ajoute encore 2,5 cm³ de $(CH_3)_2SO_4$, agite 5 mn et alcalinise une dernière fois avec 20 cm³ de KOH 2N. On laisse 1/4 heure au bain-marie bouillant pour détruire l'excès de sulfate de méthyle. Au cours du refroidissement, le précipité huileux, jaune clair, cristallise ; on le broie, l'essore et le lave à l'eau ; après séchage il fond à 152° et pèse 1,5 g. Cette substance est purifiée par cristallisation dans le méthanol



PM = 342,3

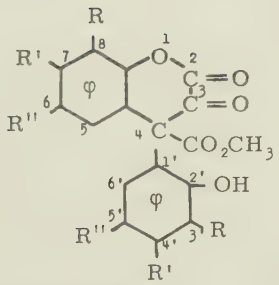
bouillant d'où elle se dépose en plaquettes incolores, F = 156°. Une seconde cristallisation donne un produit pur, F = 157°, avec un rendement de 65 à 70 % par rapport à la théorie. (Solubilités dans le méthanol : 1 g pour 40 cm^3 environ à chaud et 1 g pour 150 - 160 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{21}H_{26}O_4$, Calculé % C 73,65 H 7,65
Trouvé % C 73,47 H 7,39

La solution alcaline mère, extraite à l'éther puis acidifiée donne un précipité floconneux sans point de fusion bien net. Par cristallisation dans 2 - 3 cm^3 d'acide acétique, on récupère 0,1 à 0,15 g d'une substance incolore en petits prismes massifs, sublimable au-dessus de 210 - 220° et fondant assez nettement à 244 - 245° par projection sur le bloc Maquenne. Ce composé est selon toute vraisemblance l'acide correspondant à l'ester diphénylacétique substitué décrit ci-dessus.

V

TRANSPOSITION THERMIQUE DES COMPOSÉS A : OBTENTION DE DÉRIVÉS MÉTHYLÉS OU MÉTHOXYLÉS DE LA MÉTHOXYCARBONYL -4 (HYDROXY -2' PHÉNYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (TYPE B)



L'isomérisation des produits de condensation A en les phényl -4 chromannediones -2, 3 substituées B s'effectue à l'étuve, à des températures allant de 180 à 210° suivant les cas ; les durées de réaction sont également variables : 1 à 3 heures suivant le composé A mis en oeuvre. Pour que la transformation soit complète dans les conditions que nous indiquerons plus loin, il importe que la substance soit bien pulvérisée et qu'on l'étale en une couche ne dépassant pas 2 ou 3 mm d'épaisseur. Pour des opérations portant sur 10 à 12 g de substance, on utilisera par exemple un cristallisoir de 15 cm de diamètre pour disposer le produit.

O-méthyléther D. (-OCH_3 à la place de -OH en position 2').

On dissout en chauffant 1/50 mole de B dans la quantité minima de dioxanne de manière à avoir une solution pratiquement saturée après refroidissement dans un courant d'eau. On additionne alors en 5 mn un léger excès de diazométhane en solution dans une quarantaine de cm^3 d'éther glacé. Le dégagement d'azote est très rapide pendant le premier 1/4 d'heure et la réaction est généralement terminée au bout d'une 1/2 heure ; à ce moment la solution est incolore ou légèrement jaunâtre. On vérifie que l'addition de 2 - 3 cm^3 de solution éthérée de diazométhane ne provoque plus de dégagement gazeux visible d'azote, attend quelques heures puis chasse l'éther sous vide et distille le dioxanne sous pression réduite en tiédissant au bain-marie vers 40 - 50°. Le résidu, jaune plus ou moins intense, est repris par la quantité de méthanol nécessaire pour tout dissoudre à chaud. L'O-méthyl éther D cristallise très facilement.

O-acétylester H. (-$OCOCH_3$ à la place de -OH en position 2').

L'acétylation des composés B s'effectue par la méthode générale préconisée au chapitre III pour préparer les O-acétylesters F des γ - lactones E. On fait donc bouillir 1/2 heure à reflux dans 10 cm^3 d'anhydride acétique 1/200 mole de substance B puis verse la solution dans 200 cm^3 d'eau.

METHOXYCARBONYL -4 METHYL -6 (HYDROXY -2' METHYL -5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : B (R = R' = H, R'' = CH_3).

Le composé A correspondant, finement pulvérisé, est chauffé 1 heure 30 à l'étuve à 185°. On recueille un produit cristallin légèrement coloré en ocre rose et fondant par projection à 208 - 209° que l'on purifie par cristallisation dans l'acide acétique ou mieux le méthanol bien que la solubilité y soit assez faible. On obtient une substance parfaitement incolore en prismes allongés F_i = 210 - 211° ; une nouvelle cristallisation fournit un produit pur pour l'analyse F_i = 211°.

Analyse, $C_{19}H_{16}O_6$, PM = 340,3, Calculé % C 67,05 H 4,73
Trouvé % C 67,03 H 4,72

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 248 mμ (M), 298 (M) et 316 (M).

Le rendement total de la transposition est supérieur à 90 % en produit purifié F_i = 210°. Les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 32 - 35 cm^3 de CH_3OH à chaud et pour 120 cm^3 à froid ; dans l'acide acétique, elles sont respectivement de 1 g pour 3 - 4 cm^3 à chaud et pour 25 - 30 cm^3 à froid.

O-méthyl éther D. La substance B est dissoute dans le dioxanne à raison de 1/50 mole pour 60 cm^3. Après avoir chassé les solvants sous vide, on reprend par 20 cm^3 de CH_3OH chaud ce qui permet de recueillir 6,1 g de composé D pratiquement pur F = 126,5 - 127°. En concentrant la solution al-

coolique on peut encore en récupérer 0,7 à 0,8 g F = 126 - 126°,5, ce qui porte le rendement global à 95 % environ. En vue de l'analyse on purifie le produit par cristallisation dans le méthanol (les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 6 - 7 cm³ à chaud et pour 45 - 50 à la température ambiante), il se dépose de magnifiques tablettes incolores : F = 127°.

Analyse, $C_{20}H_{18}O_6$, PM = 354,34, Calculé % C 67,78 H 5,12
Trouvé % C 67,68 H 5,07

O-acétylester H. Le produit brut est recristallisé dans 35 cm³ environ de CH_3OH. On recueille 1,45 g de substance en belles aiguilles brillantes F = 158°,5 (solubilités de l'ordre de 1 g pour 17 - 18 cm³ de méthanol à chaud et pour 80 - 90 cm³ à froid).

Analyse, $C_{21}H_{18}O_7$, PM = 382,35, Calculé % C 65,96 H 4,74
Trouvé % C 65,98 H 4,56

METHOXYCARBONYL -4 METHOXY -6 (HYDROXY -2' METHOXY -5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : B (R = R' = H, R'' = OCH_3).

L'isomérisation de A en B peut être réalisée de deux manières différentes. Tout d'abord par chauffage à l'étuve à 180° pendant 1 heure ; le produit brut se présente dans ce cas sous forme d'un verre brunâtre que l'on dissout dans l'alcool méthylique bouillant à raison de 1 g pour 16 - 18 cm³ de solvant. Le rendement de la transformation est de 90 à 95 % en produit cristallisé F = 153 - 154°.

Nous avons également constaté que l'ébullition prolongée de A dans 30 volumes environ de CH_3OH entraînait aussi son isomérisation en la phényl -4 chromannedione -2, 3 substituée B. Il ne nous a pas été possible toutefois de fixer une durée même approximative à cette réaction ; suivant les essais, le temps d'ébullition nécessaire pour que la transformation soit totale a varié de 2 à 8 heures.

Le composé B cristallise du méthanol en fines aiguilles brillantes qui renferment du solvant. Ce solvant s'élimine aisément par sèchage à 100° à l'étuve, ce qui laisse un produit blanc opaque F = 155 - 155°,5 (solubilités dans le méthanol 1 g pour 16 - 18 cm³ à chaud et pour 150 -180 froid).

Analyse, $C_{19}H_{16}O_8$, PM = 372,3, Calculé % C 61,29 H 4,33
Trouvé % C 61,30 H 4,37

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 3 maxima à 240, 289 et 326 mμ.

O-méthyléther D. On dissout 1/50 mole de B dans 40 cm³ de dioxanne et opère suivant la méthode générale décrite au début de ce chapitre. Après avoir chassé les solvants sous vide on reprend par 40 cm³ de méthanol ce qui nous permet de recueillir 6,6 g de dérivé méthylé en aiguilles prismatiques, F = 105°. Une nouvelle cristallisation dans le méthanol fournit un composé pur pour l'analyse, F = 106°. Les solubilités approximatives à chaud et à froid dans le méthanol sont respectivement de l'ordre de 1 g pour 5 - 6 cm³ et pour 30 cm³ environ).

Analyse, $C_{20}H_{18}O_8$, PM = 386,3, Calculé % C 62,18 H 4,69
Trouvé % C 62,22 H 4,80

O-acétylester H. Le produit brut, F = 148°, est recristallisé dans le méthanol d'où il se dépose en fines aiguilles incolores, F = 149° (Les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 35 cm³ de solvant à chaud et pour 300 à 350 cm³ à froid).

Analyse, $C_{21}H_{18}O_9$, PM = 414,25, Calculé % C 60,88 H 4,38
Trouvé % C 61,02 H 4,42

METHOXYCARBONYL -4 DIMETHYL -6, 8 (HYDROXY -2' DIMETHYL -3', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : B (R = R'' = CH_3, R' = H).

Lorsqu'on opère avec des quantités de l'ordre du gramme ou de quelques grammes, la transposition de A en B est complète au bout de 1 heure environ à 175 - 180°. Si l'on traite par contre une dizaine de grammes à la fois, le temps nécessaire à une isomérisation totale est beaucoup plus long : 2H 30 à 3H, ce qui a l'inconvénient de provoquer une altération plus sensible du produit (le

rendement en produit B purifié tombe de 80 à 70 - 75 %). Le verre roux qui se forme par refroidissement, à la sortie de l'étuve, est repris par du méthanol ce qui donne une substance encore légèrement colorée en rose, F = 175 - 176°. Une seconde cristallisation dans le même solvant fournit un produit incolore en petits prismes allongés parfois groupés en rosettes, F = 177,5 - 178° (Les solubilités dans le méthanol sont de l'ordre de 1 g pour 8 cm³ à chaud et pour 35 - 40 cm³ à la température ambiante).

Analyse, $C_{21}H_{20}O_6$, PM = 368,4, Calculé % C 68,46 H 5,47
Trouvé % C 68,67 H 5,55

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 248 mμ (M), 296 (point d'inflexion), 301,5 (M) et 316 (point d'inflexion).

Signalons qu'un essai d'isomérisation de A par ébullition prolongée dans le méthanol (1 g pour 15 cm³ de CH_3OH, à reflux pendant 8 heures) s'est révèlé totalement négatif contrairement à ce que nous avons observé dans la série du paraméthoxy-phénol.

O-Méthyléther D. On dissout 1/50 mole de B, soit 7,36 g, dans 30 cm³ de dioxanne, puis on opère suivant la méthode générale décrite précédemment. Après avoir chassé les solvants sous vide, on reprend par 20 cm³ de méthanol bouillant ce qui provoque une abondante cristallisation. On recueille en tout 7,25 g de produit, F = 138°, soit 95 % de la théorie. Par cristallisation dans le méthanol (la solubilité étant de 1 g pour 7 - 8 cm³ à chaud et pour 50 cm³ environ à froid) on obtient des paillettes brillantes F = 139°.

Analyse, $C_{22}H_{22}O_6$, PM = 382,4, Calculé % C 69,10 H 5,80
Trouvé % C 69,25 H 5,68

O-acétylester H. Le produit brut, F = 157°, est purifié par cristallisation dans le méthanol (la solubilité étant de 1 g pour 12 - 13 cm³ à chaud et pour 80 - 85 cm³ à froid) on obtient ainsi un composé en prismes massifs incolores, F = 159°,5.

Analyse, $C_{23}H_{22}O_7$, PM = 410,4, Calculé % C 67,31 H 5,40
Trouvé % C 67,45 H 5,44

METHOXYCARBONYL -4 DIMETHYL -6, 7 (HYDROXY -2' DIMETHYL -4', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : B. ($R' = R'' = CH_3$, R = H).

Dans ce cas particulier, la température nécessaire pour que l'isomérisation de A en B ait lieu avec une vitesse notable est plus élevée que pour les trois exemples étudiés jusqu'ici. On opère pratiquement autour de 210° et la transposition est alors totale en 1H 30 à 2 heures. Le produit brut, de couleur ocre à brunâtre, fond par projection à 260 - 261°, donc plus haut que le produit de départ A, contrairement à ce qui se passe dans les autres séries. C'est d'ailleurs cette particularité qui nous a permis de découvrir l'isomérisation thermique des substances A en B. En effet, lorsqu'on projette le produit de condensation A sur le bloc Maquenne à sa température de fusion 223 - 225°, ou mieux encore à quelques degrés au-dessus, la transposition est pratiquement instantanée si bien que le liquide d'abord formé cristallise quelques secondes plus tard et que l'on observe un second point de fusion vers 260°. En opérant à l'abri de l'oxygène de l'air, on peut utiliser cette technique (chauffage de A à 230° jusqu'à fusion totale puis solidification) pour transformer plusieurs grammes de A en B.

Le produit brut B est purifié par recristallisation dans l'acide acétique après filtration à chaud car il subsiste toujours une petite quantité de substance insoluble, marron foncé. On recueille un composé en paillettes rectangulaires brillantes, parfois légèrement teintées de beige, avec un rendement de 85 % environ. Ce composé possède un point de fusion instantané de 262°, et se sublime déjà rapidement 4 à 5° au-dessous de son point de fusion. Il est très peu soluble dans les alcools méthylique et éthylique, peu soluble dans le benzène et l'acétone, moyennement dans l'acide acétique (1 g pour 13 - 14 cm³ de solvant à chaud et pour 80 - 90 cm³ à froid), très soluble enfin dans la pyridine et le dioxanne.

Analyse, $C_{21}H_{20}O_6$, PM = 368,4, Calculé % C 68,46 H 5,47
Trouvé % C 68,51 H 5,55

Spectre d'absorption U.V. dans le dioxanne : 249 mμ (M), 307 (point d'inflexion) et 321 (M).

O-Méthyléther D. On dissout 1/50 mole, soit 1,36 g, de B dans 80 cm^3 de dioxanne puis opère suivant la méthode générale décrite au début de ce chapitre. Après avoir chassé les solvants on reprend par 40 cm^3 de méthanol bouillant ce qui provoque rapidement une abondante cristallisation ; on récolte au total 7,4 g de substance, soit 96 % de la théorie, F = 149 - 150°, que l'on purifie par cristallisation dans le méthanol (la solubilité est de 1 g pour 11 cm^3 environ à chaud et pour 75 cm^3 à la température ambiante). Prismes allongés : F = 151 - 151°,5.

Analyse, $C_{22}H_{22}O_6$, PM = 382,4, Calculé % C 69,10 H 5,80
Trouvé % C 69,30 H 5,78

O-acétylester H. Le produit brut, F = 186 - 187°, est purifié par cristallisation dans le méthanol (la solubilité est de 1 g pour 55 cm^3 environ à chaud, elle est à peu près 4 fois plus petite à froid). Tablettes incolores : F = 189°.

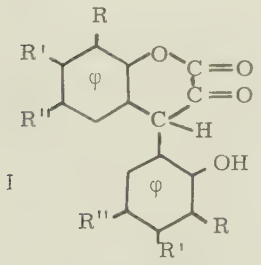
Analyse, $C_{23}H_{22}O_7$, PM = 410,4, Calculé % C 67,31 H 5,40
Trouvé % C 67,12 H 5,38

VI

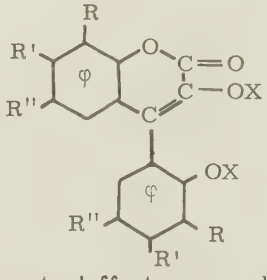
SAPONIFICATION DES COMPOSÉS B :
OBTENTION DE DÉRIVÉS DE L'(HYDROXY -2' PHÉNYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : I

On traite 1/50 mole de composé B par 75 à 100 cm^3 de potasse aqueuse 2N. La dissolution étant plus ou moins facile à froid, il est parfois indispensable de chauffer quelques minutes au B.M. bouillant. Après refroidissement la solution jaune intense, limpide, est acidifiée au moyen d'HCl 2N.

On observe un abondant dégagement de CO_2 provenant de la décarboxylation de l'acide β - cétonique intermédiairement formé, cependant que le produit cherché I précipite. Le composé ainsi obtenu n'est pas toujours totalement lactonisé : on le chauffe a l'étuve à 105° jusqu'à poids constant avant de le purifier par cristallisation dans un solvant approprié.



I



I' X = H
J X = $COCH_3$

Le passage de B à I peut également s'effectuer par hydrolyse acide à l'aide du mélange HBr, CH_3CO_2H : les rendements sont comparables a ceux obtenus par saponification. Cette technique ne s'applique évidemment pas au cas où B comporte des substituants méthoxyles : elle donne par contre des résultats infiniment plus satisfaisants que la saponification lorsque R' = H et R = R'' = CH_3.

Bis O-acétylesters J. Les composés I ainsi préparés sont tautomères des énols I' dérivés de l'hydroxy -3 (hydroxy -2' phényl) -4 coumarine.

Par action de l'anhydride acétique bouillant, ils conduisent effectivement à des bis O-acétylesters J. La technique utilisée est la suivante : On fait bouillir 1 heure à léger reflux 1/200 mole de I dans 20 cm^3 d'anhydride acétique. Après refroidissement, on verse dans 200 cm^3 d'eau : le produit formé cristallise au bout de quelques heures avec un rendement sensiblement quantitatif.

METHYL -6 (HYDROXY -2' METHYL -5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (I AVEC R = R' = H et R'' = CH_3).

Ce composé a été préparé avec des rendements à peu près identiques aussi bien par hydrolyse acide que par saponification de la méthoxy-carbonyl -4 méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (B).

Saponification. La dissolution de 1/50 mole de B dans 75 cm^3 de KOH aqueuse 2N s'effectue en quelques minutes au bain-marie bouillant. Par acidification de la solution alcaline jaune intense il se forme une huile épaisse qui ne cristallise qu'au bout de 24 à 48 heures. Le produit brut, obtenu avec un rendement sensiblement quantitatif, est recristallisé dans une vingtaine de cm^3 d'acide acétique ce qui permet de recueillir une première fraction de 4,2 à 4,5 g de substance en aiguilles prismatiques brillantes F_i = 208° (rdt 74 à 80 %). En concentrant la solution acétique on peut encore récupérer de 0,3 à 0,5 g de produit coloré en jaune verdâtre.

Hydrolyse acide. On traite à léger reflux, au bain d'huile maintenu vers 115 - 118°, 1/50 mole de B par un mélange de 40 cm^3 de CH_3CO_2H et de 20 cm^3 d'HBr à 40 %. La dissolution s'effectue en

une 1/2 heure mais l'ébullition est maintenue au total pendant 2 heures. Si rien n'a précipité au cours du refroidissement on amorce avec du composé I pur, ce qui provoque rapidement une abondante cristallisation en lamelles plus ou moins allongées. On essore, lave à l'acide acétique puis à l'eau, sèche au dessicateur à vide et recueille 5,1 g, soit 91 % de la théorie, de substance déjà bien pure puisque fondant à 207 - 208° par projection sur le bloc Maquenne. On la recristallise soit dans le méthanol (solubilités : environ 1 g pour 4 cm^3 à chaud et pour 16 - 18 cm^3 à froid) d'où elle se dépose en aiguilles massives, soit de préférence dans l'acide acétique (solubilités : 1 g pour 3 à 3,5 cm^3 à chaud et pour 26 - 28 cm^3 à froid) d'où elle forme des petits prismes allongés, souvent groupés en rosettes F_i = 209°.

Analyse, $C_{17}H_{14}O_4$, PM = 282,3, Calculé % C 72,34 H 5,00
Trouvé % C 72,43 H 4,95

Bis O-acétylester J. Le produit brut F = 154 - 155° est recristallisé dans le méthanol d'où il se dépose sous forme de belles tablettes F_i = 156° (solubilités de l'ordre de 1 g pour 12 - 13 cm^3 à chaud et pour 150 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{21}H_{18}O_6$, PM = 366,35, Calculé % C 68,84 H 4,95
Trouvé % C 68,75 H 5,01

METHOXY -6 (HYDROXY -2' METHOXY -5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (I AVEC R = R' = H et R" = OCH_3.

La dissolution de 1/50 mole de composé B dans 75 cm^3 de potasse 2N s'effectue aisément à froid. On obtient une solution de couleur jaune intense qui, acidifiée, abandonne un précipité microcristallin légèrement ocracé, F_i = 163 - 165° avec un rendement sensiblement quantitatif. Ce produit, recristallisé dans le benzène se présente, après essorage, sous forme d'un gâteau gaufré constitué par de fines paillettes brillantes F = 171 - 171,5 (Solubilité dans le benzène : 1 g pour 45 - 50 cm^3 à l'ébullition et pour 300 - 350 cm^3 à froid) - Signalons également que ce composé est beaucoup plus soluble dans l'acétone que dans le benzène, l'alcool ou l'acide acétique.

Analyse, $C_{17}H_{14}O_6$, PM = 314,3, Calculé % C 64,96 H 4,49
Trouvé % C 65,19 H 4,61

Bis O-acétylester J. Le produit brut, F_i = 135°, est purifié par cristallisation dans le méthanol (solubilité : 1 g pour 8 - 9 cm^3 à chaud et pour 65 - 70 cm^3 à la température ambiante). On recueille de fines aiguilles légèrement teintées en rose F_i = 138°.

Analyse, $C_{21}H_{18}O_8$, PM = 398,35, Calculé % C 63,31 H 4,55
Trouvé % C 63,50 H 4,48

DIMETHYL -6, 8 (HYDROXY -2' DIMETHYL -3', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (I, AVEC R = R" = CH_3 et R' = H).

Le composé B correspondant se saponifie aisément en milieu KOH 2N, mais la purification du produit obtenu s'avère très délicate. On obtient dans ce cas de bien meilleurs résultats en hydrolysant B en milieu acide à raison de 1/50 mole pour 18 cm^3 de CH_3CO_2H et 6 cm^3 d'HBr à 40 %. La dissolution est très rapide à chaud : l'ébullition à reflux est maintenue durant 1H 30. Au refroidissement la substance formée I cristallise et envahit toute la masse. On essore le lendemain, lave à l'acide acétique puis à l'eau et sèche à l'étuve, à 120° : On recueille ainsi 5 g (80 % de la théorie) d'un produit en fines aiguilles légèrement rosées F_i = 221 - 222°. On le purifie par dissolution dans l'éthanol bouillant d'où il précipite en aiguilles microscopiques F_i = 223° (Solubilité : de l'ordre de 1 g pour 16 - 18 cm^3 à chaud et pour 65 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{19}H_{18}O_4$, PM = 310,3, Calculé % C 73,53 H 5,84
Trouvé % C 73,46 H 5,83

Bis O-acétylester J. Le produit brut, F = 160°, est recristallisé dans le méthanol d'où il précipite en prismes allongés incolores F = 160,5 - 161° (La solubilité est de l'ordre de 1 g pour 10 cm^3 à chaud et pour 65 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{23}H_{22}O_6$, PM = 394,4, Calculé % C 70,04 H 5,62
Trouvé % C 70,03 H 5,68

DIMETHYL -6, 7 (HYDROXY -2' DIMETHYL -4', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 - (I, AVEC R' = R'' = CH_3 et R = H).

On traite 1/50 mole du composé B correspondant par 100 cm^3 de potasse 2N à la température du bain-marie bouillant. La dissolution demande 10 à 20 minutes : après refroidissement on acidifie au moyen d'HCl 2N : il y a décoloration et formation d'un abondant précipité jaune verdâtre que l'on broie et essore quelques heures plus tard. Le rendement en produit brut est sensiblement quantitatif mais la lactonisation n'est sans doute pas complète car cette substance fond, par projection, vers 135°, en bouillonnant, puis se solidifie pour fondre à nouveau au-dessus de 190°. On la purifie par cristallisation dans 75 cm^3 d'acide acétique, en évitant de faire bouillir plus de quelques minutes et l'on veut éviter une altération sensible. On recueille finalement 5 g, soit 80 % de la théorie, de produit pur quoique légèrement grisâtre, en petites aiguilles plates se sublimant au-dessus de 220 - 230° et fondant nettement par projection à 252° sans décomposition notable (Le liquide formé se solidifie presqu'aussitôt en donnant un dépôt blanchâtre sur le bloc Maquenne).

Analyse, $C_{19}H_{18}O_4$, PM = 310,3, Calculé % C 73,53 H 5,84
Trouvé % C 73,55 H 5,70

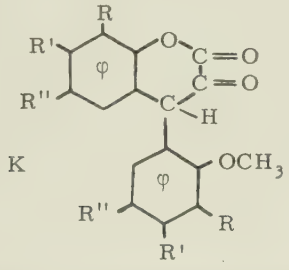
Bis O-acétylester J. Le produit brut F = 168° est purifié par cristallisation dans le méthanol d'où il se dépose en petites tablettes massives F = 170°. (Solubilité de l'ordre de 1 g pour 17 - 18 cm^3 à chaud et pour 100 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{23}H_{22}O_6$, PM = 394,4, Calculé % C 70,04 H 5,62
Trouvé % C 70,26 H 5,64

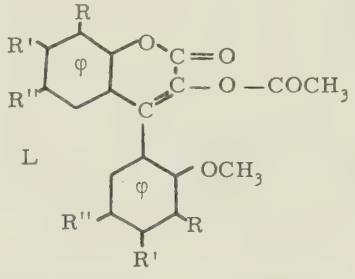
VII

SAPONIFICATION DES COMPOSÉS D:
OBTENTION DE DÉRIVÉS DE LA (MÉTHOXY -2' PHÉNYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 : K

On traite 1/100 mole de composé D [dérivé de la méthoxycarbonyl -4 (méthoxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3] en solution méthanolique bouillante par 20 cm^3 de potasse méthanolique 4N. soit le double de la quantité théorique. La solution prend instantanément une coloration orangé à rouge orangé, puis elle vire rapidement au jaune pâle, cependant qu'apparaît un précipité de K_2CO_3. Après 15 mm d'ébullition on filtre ce précipité, chasse l'alcool sous vide et reprend le résidu visqueux par 80 cm^3 d'eau. La solution jaune limpide ainsi obtenue est acidifiée au moyen d'HCl 2N, elle prend d'abord une coloration plus intense puis se décolore et se trouble brusquement pour pH < 10. Le précipité qui se forme est généralement solide, s'il a une consistance gommeuse il suffit d'attendre quelques heures pour qu'il cristallise si bien qu'on peut alors le broyer facilement avant de le filtrer et de le laver à grande eau. Séché à l'étuve à 105° jusqu'à poids constant le produit brut K ainsi préparé avec un rendement sensiblement quantitatif est le plus souvent coloré en jaune ocracé. Il devient parfaitement incolore après recristallisation dans un solvant approprié. Les cristaux de composé K se colorent en jaune vif, au contact des alcalis aqueux puis s'y dissolvent peu à peu en incolore : avec les alcalis alcooliques on obtient des solutions jaune intense qui palissent très sensiblement au bout de quelques dizaines de minutes.



K



L

O-acétylesters L. Par action de l'anhydride acétique bouillant sur les composés K, on obtient facilement les acétates L de la forme tautomère énolique hydroxy -3 (méthoxy -2' phényl) -4 coumarine substituée. La technique utilisée est la suivante : on fait bouillir 1/2 heure à reflux 1/200 mole de K dans 10 cm^3 d'anhydride acétique. Après refroidissement on verse dans 200 cm^3 d'eau, le produit formé L cristallise au bout de quelques heures avec un rendement pratiquement quantitatif.

METHYL -6 (METHOXY -2' METHYL -5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (K, AVEC R = R' = H et R" = CH_3).

On dissout 1/100 mole de D soit 3,54 g dans 30 cm^3 de CH_3OH bouillant puis traite par la potasse alcoolique suivant la méthode générale indiquée ci-dessus. La substance brute K est d'abord purifiée par cristallisation dans le benzène (Solubilité de l'ordre de 1 g pour 15 cm^3 à chaud et pour 130 - 140 cm^3 à froid) puis dans le méthanol (solubilité de l'ordre de 1 g pour 7 cm^3 à chaud et pour 30 cm^3 à froid) d'où elle précipite en belles paillettes à éclat nacré F = 196°.

Analyse, $C_{18}H_{16}O_4$, PM = 296,3, Calculé % C 72,96 H 5,44
Trouvé % C 72,93 H 5,42

O-acétylester L. Le produit brut, F = 115 - 116° est purifié par cristallisation dans le méthanol (solubilité de l'ordre de 1 g pour 3 - 4 cm^3 à chaud et pour 25 - 30 cm^3 à froid). On obtient une substance incolore, en tablettes massives F = 117°,5.

Analyse, $C_{20}H_{18}O_5$, PM = 338,34, Calculé % C 70,99 H 5,36
Trouvé % C 71,22 H 5,41

METHOXY -6 (DIMETHOXY -2', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (K, AVEC R = R' = H et R" = OCH_3).

Le composé D correspondant, 1/100 mole soit 3,86 g, est dissout dans 25 cm^3 de méthanol bouillant puis saponifié par la méthode habituelle. Le produit brut K forme une masse gommeuse qui ne cristallise qu'au bout de 24 heures. On le purifie par cristallisation dans l'éthanol d'où il se dépose en plaquettes brillantes souvent groupées en rosettes, F = 180° (la solubilité dans l'éthanol est d'environ 1 g pour 10 cm^3 à chaud et pour 60 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{18}H_{16}O_6$, PM = 328,3, Calculé % C 65,84 H 4,91
Trouvé % C 66,02 H 4,76

O-acétylester L. Le produit brut de la réaction F = 121° ne cristallise qu'après plusieurs jours d'attente. On le purifie par cristallisation dans l'éthanol d'où il se dépose en petits prismes massifs, F = 122°5, légèrement jaunâtres (solubilité dans l'éthanol 1 g environ pour 9 - 10 cm^3 à chaud et pour 100 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{20}H_{18}O_7$, PM = 370,34, Calculé % C 64,85 H 4,89
Trouvé % C 64,76 H 4,86

DIMETHYL -6, 8 (METHOXY -2' DIMETHYL -3', 5' PHENYL) -4 CHROMANNEDIONE -2, 3 (K, AVEC R = R" = CH_3 et R' = H).

On dissout 1/100 mole soit 3,82 g du composé D correspondant dans 40 cm^3 de méthanol puis opère selon la méthode générale indiquée au début de ce chapitre. Le produit brut, F = 141 - 142°, légèrement jaunâtre, est purifiée par cristallisation dans le méthanol d'où il peut se déposer sous deux formes différentes. Lors d'un premier essai nous avions obtenu uniquement des tablettes, souvent hexagonales, F = 145°,5 : ensuite le liquide ainsi formé se solidifie quelques degrés plus haut et l'on observe un second point de fusion vers 168°. Par la suite, en utilisant le même solvant nous avons obtenu uniquement des aiguilles massives F = 169°. Cette seconde variété doit être la plus stable car par amorçage d'une solution alcoolique saturée, au moyen de l'une ou de l'autre des deux formes cristallines, on obtient beaucoup plus facilement à l'état pur la forme F = 169° que la forme F = 145°,5. (La solubilité dans le méthanol est de l'ordre de 1 g pour 3,5 à 4 cm^3 à chaud et pour 18 - 20 cm^3 à froid).

Analyse, $C_{20}H_{20}O_4$, PM = 324,36 Calculé % C 74,05 H 6,21
Trouvé % C 73,86 H 6,25

O-acétylester L. Le produit brut est recristallisé dans le méthanol d'où il forme des petits prismes massifs F = 127° (Solubilité de l'ordre de 1 g pour 3 - 4 cm^3 de solvant à chaud et pour 20 cm^3 environ à froid).

Analyse, $C_{22}H_{22}O_5$, PM = 366,4, Calculé % C 72,11 H 6,05
Trouvé % C 72,18 H 6,32

DIMETHYL -6, 7 (METHOXY -2' DIMETHYL -4', 5' PHENYL) -4 CHRIMANNEDIONE -2, 3 (K, AVEC R' = R" = CH_3 et R = H).

La méthoxycarbonyl -4 chromannedione -2, 3 D correspondante, 1/100 mole soit 3,82 g, dissoute dans 45 cm^3 de méthanol est traitée par la potasse alcoolique suivant la méthode habituelle. Le produit brut obtenu K, fond par projection vers 170° puis se solidifie pour fondre à nouveau vers 200°. On le purifie par cristallisation dans le méthanol d'ou il se dépose en beaux prismes allongés incolores F = 206°. Comme les solubilités à chaud et à froid ne sont pas très différentes (respectivement de l'ordre de 1 g pour 20 et 40 cm^3) on recueille plusieurs fractions par des concentrations successives de la solution ; le rendement total en produit purifié est de l'ordre de 85 %. Une nouvelle cristallisation dans le méthanol fournit un produit pur pour l'analyse F = 207°.

Analyse, $C_{20}H_{20}O_4$, PM = 324,36, Calculé % C 74,05 H 6,21
Trouvé % C 74,27 H 6,20

O-acétylester L. Le produit brut F = 158° est purifié par cristallisation dans le méthanol d'ou il se dépose sous forme de paillettes brillantes F' = 159 - 159°,5 (solubilité de l'ordre de 1 g pour 20 cm^3 à chaud et pour 110 cm^3 à froid).

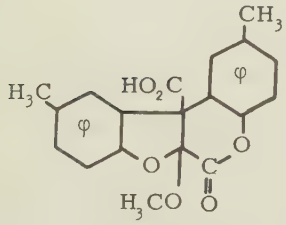
Analyse, $C_{22}H_{22}O_5$, PM = 366,4, Calculé % C 72,11 H 6,05
Trouvé % C 72,14 H 6,22

VIII

COMPOSÉS PARTICULIERS A LA SÉRIE DU PARACRÉSOL DÉRIVANT DE A

1/ *Acide méthoxy -6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3-c] chromène carboxylique -11b.*

(6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène pouvant être remplacé par : 6H - dioxa -5, 7 benzo[c]fluorène) (XIV).



PM = 340,3

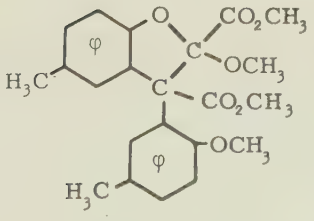
On traite 10,62 g soit 3/100 mole de l'ester méthylique correspondant par 75 cm³ de potasse méthanolique 2N au bain-marie bouillant. La dissolution s'effectue en 5 à 6 mn en donnant une liqueur jaune intense légèrement trouble. Après 10 mn d'ébullition on chasse l'alcool sous vide, reprend le résidu sirupeux par une centaine de cm³ d'eau et acidifie par HCl 4N. La solution se décolore tandis qu'il se forme un abondant précipité finement cristallin. On essore le lendemain, lave, sèche à l'étuve à 110° jusqu'à poids constant ; le rendement est pratiquement quantitatif.

Le produit brut est dissous dans 75 - 80 cm³ de CH_3CO_2H bouillant ; on filtre à chaud : il se dépose rapidement de belles aiguilles plates, brillantes, qui s'opacifient, sans doute par perte de solvant de cristallisation, par séchage à l'étuve à 125 - 130° jusqu'à poids constant. On recueille ainsi 8,15 g, soit 80 % de la théorie d'une substance ayant un point de fusion instantané assez subjectif F_i = 256 - 260° (On peut porter le rendement à 85% en concentrant la solution acétique). La fusion s'accompagne d'un vif bouillonnement et le liquide formé se volatilise rapidement sans altération sensible. Une deuxième cristallisation dans CH_3CO_2H donne un produit pur pour l'analyse sans que le point de fusion soit notablement modifié.

Analyse, $C_{19}H_{16}O_6$, Calculé % C 67,05 H 4,73
Trouvé % C 66,94 H 4,97

On peut passer facilement de cet acide à l'ester de départ par action du diazométhane. Pour cela on en dissout 0,34 g dans 5 cm³ de dioxanne et traite par un léger excès de CH_2N_2 en solution éthérée. La réaction est très rapide et il se dépose aussitôt un précipité cristallin F = 259 - 260° qui est bien identique à l'ester de départ XIII (cf chapitre II) : on ne constate pas de dépression du point de fusion du mélange.

2/ *Méthoxy -2 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumaranne dicarboxylate -2, 3 de méthyle* (XVI).



PM = 400,4

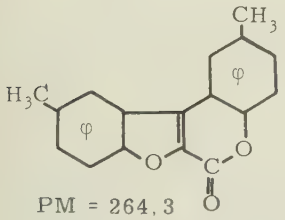
On dissout au bain-marie bouillant 1/200 mole de l'acide précédent soit 1,7 g dans 30 cm³ de KOH aqueuse 2N puis ajoute en trois fois 10 cm³ de $(CH_3)_2SO_4$ en agitant quelques minutes après chaque addition. Le milieu est rendu fortement alcalin par 15 cm³ de potasse, puis on laisse encore 10 mn au bain-marie bouillant. Après refroidissement et abandon de quelques heures l'huile insoluble se transforme en une masse vitreuse que l'on broie et filtre ; rendement 1,1 g soit 55 % de la théorie. Ce composé est recristallisé dans 5 cm³ de méthanol ; il se dépose en tablettes et en petits prismes plus massifs. La détermination du point de fusion montre bien que nous n'avons pas affaire à une substance homogène mais sans doute au mélange des deux isomères cis et trans. Une seconde cristallisation laisse subsister l'hétérogénéité ; les tablettes, qui constituent la majeure partie du produit, fondent vers

162 - 164° tandis que les autres cristaux ont des points de fusion qui s'étalent de 170 à plus de 190°. Le mélange débarrassé au maximum des particules F > 170° et finement broyé, fond vers 157 - 158° ; son analyse confirme bien la formule ci-dessus :

Analyse, $C_{22}H_{24}O_7$, Calculé % C 65,99 H 6,04
Trouvé % C 66,25 H 6,23

La liqueur alcaline-mère, acidifiée par HCl 2N laisse déposer 0,8 g d'un produit bien blanc pulvérulent, soluble avec effervescence dans une solution aqueuse de $NaHCO_3$, mais sans point de fusion bien défini : il bouillonne vers 150 - 160° en donnant une huile visqueuse. On a sans doute affaire à un mélange de deux diacides cis et trans ou peut-être même à un mélange de mono- et diacides. On dissout le tout dans 10 cm³ d'éther et traite par une solution éthérée de CH_2N_2 jusqu'à cessation de l'effervescence, ce qui permet de recueillir 0,6 g de produit ayant les mêmes caractéristiques que celui analysé ci-dessus : F = 157 - 158° après pulvérisation au mortier.

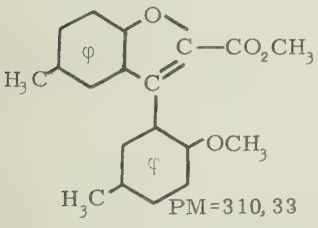
3/ *Diméthyl -2, 10 benzofuro [2, 3-c] chromènone -6 ou diméthyl -2, 10 dioxa -5, 7 benzo [c] fluorénone -6* (XV).


PM = 264,3

Dans un ballon de 250 cm³ on chauffe à feu nu 3,4 grammes, soit 1/100 mole de l'acide XIV. La fusion de ce composé s'accompagne d'un vif bouillonnement dû au départ de CO_2 et CH_3OH. Dès que toute la masse est fondue, on éloigne le ballon de la flamme et le produit formé cristallise rapidement. Si l'on a eu soin d'éviter toute surchauffe locale, tout en opérant assez rapidement pour empêcher qu'une trop grande partie du produit ne se sublime, la transformation est absolument quantitative. On reprend par 90 cm³ de dioxanne bouillant et filtre à chaud la solution jaune clair. Il se dépose rapidement des paillettes brillantes rectangulaires puis des petits prismes massifs : 2,4 g au total, soit un rendement de 90 %. Ces deux types de cristaux ont exactement le même point de fusion et le mélange ne donne lieu à aucune dépression : il s'agirait donc de 2 formes macroscopiques différentes d'une même variété cristalline. Ce composé se sublime notablement dès 220 - 230°, rapidement vers 255 - 260° et à peu près instantanément, sans aucune altération apparente, à 1° ou 1/2° au-dessous du point de fusion, lequel se situe à 274°. Comme il est légèrement jaunâtre on le cristallise à nouveau soit dans le dioxanne, soit dans l'acide acétique (les solubilités à chaud sont à peu près les mêmes 1 g pour 35 cm³ environ de solvant ; à froid, la solubilité dans CH_3CO_2H est extrêmement faible). On obtient dans les deux cas de belles aiguilles plates parfaitement incolores F_i = 274 - 274°,5, très peu solubles dans les solvants organiques usuels, insolubles dans les alcalis aqueux.

Analyse, $C_{17}H_{12}O_3$, Calculé % C 77,25 H 4,57
Trouvé % C 77,28 H 4,55

4/ *Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone carboxylate -2 de méthyle.*
(Coumarone carboxylate -2 peut être remplacé par coumarilate) (XVII).


PM=310,33

On dissout à chaud 5,28 g du composé précédent dans 100 cm³ de potasse alcoolique 2N. La solution d'abord jaune intense pâlit peu à peu pour se stabiliser au jaune clair au bout de quelques minutes. Le méthanol est alors chassé sous vide et le résidu repris par 100 cm³ d'eau. On tiédit vers 50° et ajoute en deux fois 40 cm³ de sulfate de méthyle. La solution se décolore et s'échauffe fortement tandis qu'il se sépare une huile jaunâtre. On agite 5 mn, rend alcalin à l'aide de KOH aqueux 2N et maintient 15 mn au bain-marie. Au refroidissement, l'huile se solidifie et des petits cristaux brillants se déposent sur les parois. On broie le tout, filtre et recueille 4,8 g (soit 77 % de la théorie) de substance à peine jaunâtre F = 117°. Par cristallisation dans une cinquantaine de cm³ de CH_3OH, on obtient 4,2 g de tablettes hexagonales incolores F = 118°,5 ; une nouvelle cristallisation fournit une substance parfaitement pure pour l'analyse F = 119°. (Les solubilités sont de l'ordre de 1 g pour 10 cm³ de CH_3OH à chaud et pour 100 cm³ à froid).

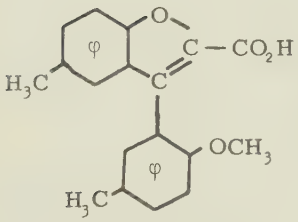
Analyse, $C_{19}H_{18}O_4$, Calculé % C 73,53 H 5,84
Trouvé % C 73,51 H 5,86

En acidifiant la liqueur-mère alcaline par HCl 4N, on obtient 1,2 g de précipité blanc microcristallin F = 225 - 226°. Il s'agit de l'acide coumarilique substitué correspondant à l'ester que nous

venons de décrire. Cet acide étant déjà relativement pur, le rendement global de la réaction se trouve porté à près de 97 %.

Nous avons essayé de modifier les conditions opératoires pour utiliser un moins grand excès de sulfate de méthyle, mais en réduisant de moitié la quantité de $(CH_3)_2SO_4$ mis en oeuvre nous n'avons plus obtenu que 20 % d'ester contre 76 % de l'acide coumarilique correspondant.

5/ *Acide méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarilique* (XVIII).



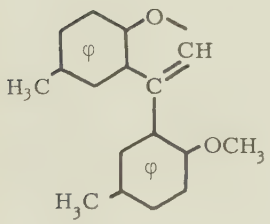
PM = 296,3

On traite 1/100 mole de l'ester précédent dissous dans 50 cm³ de méthanol par 25 cm³ de KOH méthanolique 5N, 10 minutes à reflux au bain-marie. L'alcool est ensuite chassé sous vide, le résidu repris par 50 cm³ d'eau et acidifié au moyen d'HCl 2N. L'acide coumarilique cherché précipite à peu près quantitativement sous forme d'une poudre microcristalline bien blanche que l'on recristallise dans 50 cm³ de méthanol. On recueille ainsi 2,3 g environ de produit (rendement 78 %) en tablettes allongées incolores F_i = 227,5 - 228° (Les solubilités à chaud et à froid dans le méthanol sont de l'ordre de 1 g pour 17 - 18 cm³ et 80 - 85 cm³ respectivement).

Analyse, $C_{18}H_{16}O_4$, Calculé % C 72,95 H 5,44
Trouvé % C 72,75 H 5,36

Dissous dans le dioxanne et additionné d'une solution éthérée de CH_2N_2, cet acide redonne bien l'ester méthylique de départ F = 119°.

6/ *Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone* (XIX).



PM = 252,3

Ce composé s'obtient par décarboxylation de l'acide précédent. On chauffe au bain d'huile 2,96 g, soit 1/100 mole, de substance en solution dans 50 cm³ de quinoléïne fraîchement distillée, additionnée de 2,5 g de poudre de Cu. Le dégagement de CO_2 commence vers 140° et se poursuit une vingtaine de minutes entre 150 et 160°. La réaction terminée, on laisse refroidir, dilue avec 200 cm³ d'éther et lave plusieurs fois à l'HCl 4N, puis au bicarbonate et enfin à l'eau. La solution éthérée est séchée, traitée au charbon décolorant et enfin distillée au bain-marie. Il reste une huile rougeâtre que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser, même en amorçant avec du produit pur. Pour isoler la phényl -3 coumarone substituée ainsi formée nous sommes donc passés par l'intermédiaire de sa combinaison moléculaire avec l'acide picrique.

Le résidu huileux est repris par 20 cm³ d'alcool chaud, puis on lui additionne une solution de 2,5 g d'acide picrique dans 20 cm³ d'alcool, porte à l'ébullition et filtre. La solution rouge foncé, ainsi obtenue, est concentrée à 20 cm³ environ : la combinaison picrique précipite au refroidissement. On essore, lave rapidement avec 2 - 3 cm³ d'alcool, sèche vers 70° et recueille 2 g environ d'un produit rouge vif en paillettes à reflets mordorés F_i = 87 - 88°. En évaporant la solution alcoolique et en reprenant par l'eau pour dissoudre l'acide picrique, on peut encore récupérer 1,3 à 1,5 g de substance F_i = 83 - 84°. Au total, le rendement est d'environ 60 % de la théorie soit 3 g de combinaison picrique F = 87 - 88°, de poids moléculaire 481,4. Pour l'analyse, on recristallise 1 g de cette substance dans 6 cm³ d'alcool ce qui permet de recueillir 0,65 g de combinaison picrique F_i = 88 - 88°,5.

Analyse, $C_{23}H_{19}N_3O_9$ N % Calculé 8,73 Trouvé 8,70

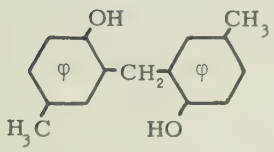
On dissout 2 g de combinaison picrique dans 80 cm³ d'éther et lave plusieurs fois cette solution avec du carbonate de sodium M/3 puis à l'eau, de manière à extraire totalement l'acide picrique. La solution éthérée, quasi incolore, est séchée sur Na_2SO_4 puis distillée au bain-marie. Le résidu huileux cristallise après refroidissement et amorçage en donnant 0,95 g d'un produit F = 48 - 49° (Lorsqu'on ne dispose pas d'amorces de produit pur, la cristallisation peut demander plusieurs semaines). On le purifie par cristallisation dans 5 cm³ d'alcool absolu et amorçage au cours du refroidissement pour éviter la démixtion. Après deux cristallisations, on dispose d'environ 0,65 g de la phényl -3 coumarone substituée attendue, en plaquettes allongées, souvent hexagonales et légèrement jaunâtres F = 52,5 - 53°. Cette substance se dissout en rouge-violet intense dans H_2SO_4 concentré.

Analyse, $C_{17}H_{16}O_2$, Calculé % C 80,92 H 6,39
Trouvé % C 80,67 H 6,27

IX

COMPOSÉS PARTICULIERS A LA SÉRIE DU PARACRÉSOL DÉRIVANT DE B

1/ *Dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane* (XLV).



PM = 228,3

On prépare une solution de 15 g de KOH dans 45 cm³ d'eau et y dissout 1/100 mole soit 2,82 g de méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (XXXVIII - cf chapitre 6) ou bien 3,4 g du produit B lui-même (cf chapitre 5). La solution jaune intense est évaporée dans un cristallisoir au bain-marie bouillant jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'une masse fondue épaisse, jaune, qui cristallise au refroidissement, ce qui demande 1H 30 environ. On reprend par 50 cm³ d'eau et acidifie au moyen d'HCl 2N : une huile jaune se sépare qui se solidifie assez rapidement. Le rendement en produit brut F = 120 - 122° varie de 85 à 95 % ; on purifie ce composé par cristallisation dans 5 - 6 cm³ de méthanol d'où il se dépose en gros prismes incolores retenant 1/2 molécule d'alcool ; rendement 1,2 à 1,4 g soit 49 à 58 %. Par projection, on observe un point de fusion instantané à 104 - 105°, mais le liquide formé se solidifie aussitôt et l'on note un second point de fusion à 125°. L'alcool de cristallisation peut également s'éliminer en totalité par un séjour de 1 heure à l'étuve à 100°. Une nouvelle cristallisation dans le méthanol donne des substances pures pour l'analyse fondant respectivement à 105 et 125°,5 (avant et après passage à l'étuve à 100°). Le brevet de la B.A.S.F. indique un point de fusion de 126° (103).

Analyse, $C_{15}H_{16}O_2$, 1/2 CH_3OH, Calculé % C 76,23 H 7,42
Trouvé % C 76,35 H 7,43

Analyse, $C_{15}H_{16}O_2$, Calculé % C 78,91 H 7,06
Trouvé % C 79,01 H 7,18

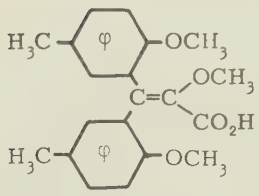
Les eaux-mères sont additionnées de CH_3CO_2Na de manière à réaliser un milieu tampon acétique, puis traitées par $CaCl_2$: il se forme un précipité de Ca $(CO_2)_2$, H_2O avec un rendement de 85 à 90 %.

Bis O-benzoylester. On le prépare suivant Schotten-Baumann en traitant 1/200 mole de diphénol finement pulvérisé par 40 cm³ de NaOH 2N et 5 cm³ de chlorure de benzoyle. Après 1/4 d'heure d'agitation vigoureuse la réaction est terminée ; on laisse reposer 1 heure et recueille 2,2 g de produit (Rdt quantitatif) que l'on purifie par cristallisation dans 80 cm³ d'alcool. Il en précipite 1,4 g, puis 0,35 g après concentration au 1/4 du volume primitif, en magnifiques aiguilles brillantes F = 156°,5.

Analyse, $C_{29}H_{24}O_4$, Calculé % C 79,79 H 5,54
Trouvé % C 79,60 H 5,66

Bis O-méthyl éther ou diméthoxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane. On traite 1/200 mole de diphénol en solution dans 10 cm³ de KOH 4N par 4 cm³ de sulfate de méthyle au bain-marie en agitant vigoureusement. On rend le milieu alcalin par une nouvelle addition de potasse et laisse encore 5 mn à chaud ; comme l'huile qui se sépare n'a pas tendance à cristalliser, on extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche sur Na_2SO_4. Le résidu cristallise plus ou moins rapidement après que l'on ait chassé l'éther ; on le dissout dans de l'éther de pétrole ce qui permet finalement de recueillir 0,6 g environ de produit F = 55 - 56°. Pour ce même composé Quelet (82) indique un P.F. de 55° tandis que Ekström (104) donne 56 - 57°.

2/ *Acide méthoxy -2 bis (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3, 3 acrylique* (XLVIII).

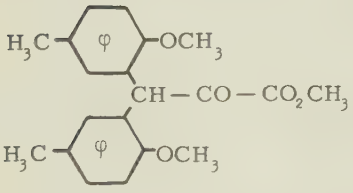


PM = 342,4

On dissout 1,41 g soit 1/200 mole de méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (XXXVIII - cf chapitre 6) dans 10 cm³ de dioxanne et traite en deux fois par 1/100 mole de CH_2N_2 en solution éthérée. Seule la première moitié du diazométhane réagit rapidement, on abandonne donc 24 heures après l'addition de la seconde fraction. Les solvants sont alors chassés sous vide ce qui laisse une huile jaune que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser. On la dissout à chaud dans 30 cm³ de KOH aqueux 2N et additionne en 4 fois, à quelques minutes d'intervalle, 10 cm³ de $(CH_3)_2SO_4$. On rend alcalin par 30 cm³ de KOH, additionne à nouveau 5 cm³ de $(CH_3)_2SO_4$, agite 5 minutes en maintenant toujours au bain-marie bouillant et termine en alcalinisant à nouveau le milieu réactionnel. L'huile insoluble durcit au refroidissement en donnant une masse plastique jaune, pesant 1,75 g, qui n'a cristallisé en présence d'aucun solvant organique. Ce produit doit être constitué en majeure partie par l'ester méthylique correspondant à l'acide diphénylacrylique, substitué XLVIII. On le saponifie donc par ébullition de 15 minutes dans 25 cm³ de KOH méthylique 2N. Après avoir chassé l'alcool, on reprend par l'eau, acidifie et extrait à l'éther. Le résidu laissé par la distillation de l'éther est repris par 5 cm³ de benzène et 15 de cyclohexane. Il se forme lentement des concrétions cristallines ocracées : 1,25 g au total soit 73 % de la théorie F = 161 - 162°. Après recristallisation dans le tétrachlorure de carbone, le produit fond à 164° mais reste encore légèrement coloré et n'est pas parfaitement pur :

Analyse, $C_{20}H_{22}O_5$, Calculé % C 70,16 H 6,48
Trouvé % C 70,54 H 6,62

3/ *Bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvate de méthyle* (XLIX).



PM = 342,37

On dissout 1/100 mole soit 2,82 g de méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (XXXVIII - cf chapitre 6) dans 40 cm³ de potasse aqueuse 2N au bain-marie bouillant et additionne 20cm³ de $(CH_3)_2SO_4$. Après avoir agité 10 minutes, on rend alcalin par une nouvelle addition de potasse et laisse encore 15 minutes au bain-marie tout en continuant à agiter. Au refroidissement, l'huile insoluble durcit ; on peut alors récupérer le produit formé sous forme d'une masse plastique grisâtre pesant 2,6 à 3 g, soit extraire à l'éther. Quoiqu'il en soit, le produit brut est dissous dans 20 cm³ de CH_3OH bouillant d'où il se dépose en petits prismes globuleux incolores F = 120 - 121° ; au total, le rendement ne dépasse pas 50 à 55 % de la théorie. L'obtention d'une substance pure pour l'analyse F = 121°,5 nécessite une seconde cristallisation dans le méthanol (solubilités de l'ordre de 1 g pour 6 cm³ de CH_3OH à chaud et pour 30 - 35 cm³ à froid).

Analyse, $C_{20}H_{22}O_5$, Calculé % C 70,16 H 6,48
Trouvé % C 70,18 H 6,63

Les eaux-mères alcalines, extraites à l'éther puis acidifiées, abandonnent quelques gouttes huileuses jaunâtres constituées en grande partie par de l'acide diphénylpyruvique substitué décrit ci-après.

4/ *Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvique* (L).

On traite 20 mn à reflux 1,71 g, soit 1/200 mole, de l'ester précédent par 20 cm³ de KOH méthanolique 2N. On chasse ensuite l'alcool sous vide et dissout le résidu dans 40 cm³ d'eau ; généralement un léger trouble subsiste que l'on doit extraire à l'éther. La solution aqueuse abandonne par acidification une huile jaune que l'on extrait à l'éther. Après avoir chassé le solvant il ne reste qu'un composé huileux qui n'a pas tendance à cristalliser mais se transforme au contraire peu à peu en un verre.

On dissout ce verre dans 10 cm³ de benzène chaud, ajoute 25 cm³ de cyclohexane, distille environ 25 cm³ du mélange et abandonne le résidu à un lent refroidissement. Au bout de 12 à 24 heures il se dépose des tablettes hexagonales jaune clair : rendement 1 à 1,2 g. Cette substance renferme du solvant de cristallisation (odeur très nette de cyclohexane lorsqu'on la dissout dans $NaHCO_3$ aqueux) ; elle ne possède pas de point de fusion bien net : elle se ramollit entre 50 et 60° en perdant le solvant de cristallisation et redonne un verre par refroidissement. Ce produit n'étant pas bien défini, nous avons essayé d'isoler l'acide sous forme de sel d'une base organique.

Sel de benzylammonium. On dissout 2 g d'acide brut, sous forme d'huile jaune, dans 10 cm³ de benzène et traite par 2 cm³ de benzylamine. Le sel ne précipite que lentement, même après addition d'un égal volume d'éther. On recueille environ 1,5 g de produit en glomérules blancs, que l'on purifie par cristallisation dans 60 cm³ d'eau bouillante. Le sel cherché précipité sous forme d'une poudre microcristalline se décomposant par chauffage et ayant un point de fusion instantané assez mal défini F_i = 156 2°. Toutefois après séchage à l'étuve au-dessous de 85°, l'analyse donne des résultats très satisfaisants :

Analyse, $C_{19}H_{20}O_5 + C_7H_9N = C_{26}H_{29}NO_5$, PM = 435,5

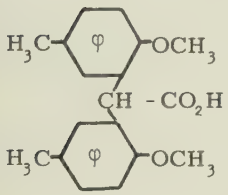
Calculé % C 71,70 H 6,71 N 3,21
Trouvé % C 71,77 H 6,75 N 3,27

Sel de S-benzylisothiouronium. On dissout 2 g d'acide brut dans 10 cm³ de soude 2N, ajoute 10 cm³ d'alcool, 2 gouttes de rouge de méthyle puis de l'HCl 2N jusqu'à virage au rose-violacé. On fait disparaître, s'il y a lieu, le léger trouble formé avec un peu d'alcool puis additionne 1,6 g de chlorhydrate de S-benzylisothiourée en solution dans 16 - 18 cm³ d'alcool chaud. Le sel cherché se dépose, par lent refroidissement, sous forme d'aiguilles massives incolores F_i = 173 - 174° ; rendement : 2 grammes. On le purifie par cristallisation dans 55 cm³ environ d'alcool, ce qui nous fournit 1,75 g de produit F_i = 174,5 - 175°.

Analyse, $C_{27}H_{30}N_2O_5S$, PM = 494,6, Calculé % N 5,66
Trouvé % N 5,37

5/ *Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique* (XI).

Dans 16 cm³ de potasse 2N on dissout 1 g de l'acide diphénylpyruvique substitué ci-dessus, obtenu par cristallisation dans le mélange benzène-cyclohexane puis additionne 2 cm³ d'eau oxygénée à 10 % et abandonne 24 heures à la température ambiante. Par acidification, on observe un net dégagement de CO_2, cependant qu'il se forme un précipité granuleux blanc qui est l'acide cherché : 0,7 à 0,8 g. On purifie ce produit par cristallisation soit dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, soit dans l'oxyde d'isopropyle. On obtient des petits prismes massifs incolores F = 161 - 161°,5 ne donnant lieu à aucune dépression du point de fusion par mélange avec l'acide diphényl-acétique substitué préparé par une autre méthode (cf. chapitre X).



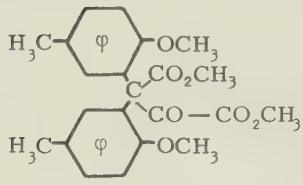
PM = 300,34

X

SYNTHÈSE DE L'ACIDE BIS (MÉTHOXY -2 MÉTHYL -5 PHÉNYL) ACÉTIQUE

1/ *Bis (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) butanonedioate de méthyle.*

(On peut remplacer butanonedioate par oxosuccinate ou par oxalacétate). (XII).



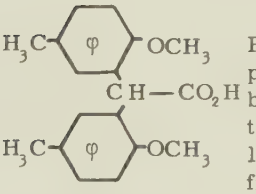
PM = 400,4

Dans un ballon de 100 cm³ à large col on introduit 50 g d'H_2SO_4 concentré que l'on refroidit à -10° et auquel on ajoute 6/25 mole, soit environ 30 g, de paraméthylanisole, également refroidi, car le mélange de ces deux composés est exothermique. A la solution jaunâtre ainsi obtenue on additionne en huit ou dix fois, à intervalle régulier, 1/25 mole de dioxosuccinate de méthyle dihydraté, soit 8,4 g, tout en refroidissant dans la glace et en agitant énergiquement. L'addition du dioxosuccinate dure 30 à 35 minutes cependant que le mélange réactionnel vire peu à peu à l'orangé puis au rouge brun. Après 3 heures d'agitation à 0°, on verse sur 200 g environ de glace pilée puis extrait avec 50 - 60 cm³ d'éther et laisse reposer 24 heures. Un important précipité cristallin incolore se forme à la limite des deux couches ; on le filtre et le lave à l'éther : il pèse 6 g et fond à 128°. Les extraits éthérés sont lavés au bicarbonate puis à l'eau et séchés sur Na_2SO_4. On chasse l'éther au bain-marie, distille sous vide l'excès de paraméthylanisole et reprend le résidu huileux jaune vif par une dizaine de cm³ de méthanol. Cela permet de récupérer à nouveau 2 g environ de produit F = 127 - 128°, ce qui porte le rendement global à 50 %.

La substance est purifiée deux fois par cristallisation dans CH_3OH, d'où elle précipite en belles tablettes incolores F = 130 - 130°,5. Solubilité dans le méthanol : 1 g pour 8 - 9 cm³ à chaud et pour 50 - 55 cm³ à froid. (F_i = 132).

Analyse, $C_{22}H_{24}O_7$, Calculé % C 65,98 H 6,04
Trouvé % C 66,03 H 6,04

2/ *Acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique* (XI).



PM = 300,34

On dissout 4 g, soit 0,01 mole de l'ester diaryl-oxosuccinique précédent F = 130 - 130°,5 dans 50 cm³ de méthanol et traite à l'ébullition par 20 cm³ de potasse méthanolique 5N. Il se produit presque aussitôt un abondant précipité blanc d'oxalate de potassium, la réaction de scission étant pratiquement complète au bout de 5 - 6 mn. d'ébullition (par filtration on récupère quantitativement l'oxalate ainsi formé). Mais l'ester diarylacétique libéré est loin d'être saponifié : il précipite abondamment en paillettes blanches à éclat nacré par refroidissement de la solution méthanolique alcaline. Si l'on veut que la saponification soit complète, il faut encore 30 à 40 mn d'ébullition : jusqu'à ce qu'une prise d'essai ne précipite plus par dilution dans l'eau. On chasse alors l'alcool sous vide, reprend le résidu par 100 cm³ d'eau, filtre éventuellement l'ester diarylacétique non saponifié et rend acide par HCl 2N. L'acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5) phényl acétique précipite sous forme microcristalline : le rendement est sensiblement quantitatif en un produit déjà bien pur puisque fondant à 158°. On le purifie par dissolution dans l'éther anhydre (à raison de 1 g pour 50 cm³) et addition d'un égal volume d'éther de pétrole. Il se présente en petits prismes massifs incolores F_i = 161 - 161°,5 (Rdt : 70 - 75 %).

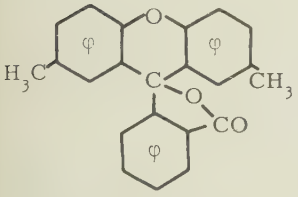
Analyse, $C_{18}H_{20}O_4$, Calculé % C 71,98 H 6,71
Trouvé % C 72,16 H 6,62

L'ester méthylique correspondant, F = 118 - 118°,5 après recristallisation dans CH_3OH, que l'on a pu récupérer au cours d'une saponification incomplète est bien identique à celui obtenu par action de $(CH_3)_2SO_4$ sur la méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2 en milieu alcalin (cf chapitre IV).

XI

SYNTHÈSE DE LA MÉTHYL -5 (MÉTHOXY -2' MÉTHYL -5' PHÉNYL) -3 COUMARONE

1/ *Diméthyl -2, 7 Fluoranne* (ou anhydride de la paracrésolphtaléïne) (XX).

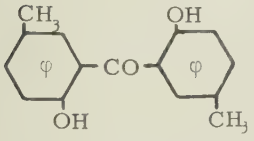


$C_{22}H_{16}O_3$

PM = 328,35

Nous l'avons préparé suivant la méthode de Decker et coll. (81) par condensation de l'anhydride phtalique avec le paracrésol en présence de $ZnCl_2$. Le rendement est qualifié de "raisonnable" par les auteurs ; pratiquement nous l'avons trouvé égal à 25 %. Le produit brut, légèrement coloré en jaune-ocre, fond nettement par projection à 253 - 254° ; nous l'avons utilisé tel quel pour l'opération suivante.

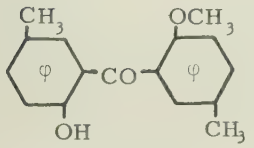
2/ *Dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone* (XXI).



PM = 242,26

Cette cétone a été préparée, à quelques variantes près, par fusion alcaline du composé précédent suivant la méthode de Baeyer et Drewsen (79). Dans une capsule en nickel on prépare par chauffage une fondue de 60 g de KOH dans 10 cm³ d'eau et y introduit une pâte constituée de 19,7 g de diméthyl -2, 7 fluoranne soit 3/50 mole et de 10 cm³ d'eau. On chauffe à feu nu au-dessus de 200°, tout en remuant constamment de manière à bien incorporer le produit à la fondue et poursuit l'opération jusqu'à ce que l'on obtienne une masse granuleuse brun chocolat, ce qui exige 30 à 40 minutes. On vérifie alors qu'une prise d'essai est entièrement soluble dans l'eau en jaune intense et chauffe encore une dizaine de minutes tout en remuant énergiquement. Après refroidissement on dissout la masse solide dans 750 cm³ d'eau environ et filtre les fines particules qui peuvent rester en suspension. La solution est alors lentement neutralisée au moyen d'HCl 4N, en évitant tout échauffement important et en prenant bien garde de ne pas descendre au-dessous de ph 9, pour empêcher au maximum la précipitation de l'acide benzoique formé au cours de la réaction. Après un sèchage prolongé à 80 - 85° on récupère un produit granuleux jaune sâle F = 102° avec un rendement de 80 à 85 %. On le recristallise dans 30 cm³ d'alcool en présence de charbon décolorant ce qui permet de recueillir, après deux concentrations successives de la solution, 8,7 g de la cétone cherchée, F = 105°, en prismes allongés jaune vif (Rdt 60 %).

3/ *Hydroxy -2 méthoxy -2' diméthyl -5, 5' benzophénone* (XXII).



PM = 256,3

La monométhylation de la dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone peut s'effectuer avec d'excellents rendements grâce au mode opératoire que nous avons mis au point. On dissout à chaud 1/25 mole de substance soit 9,7 g dans 60 cm³ de KOH 1,33 N, ce qui correspond très sensiblement à 2/25 mole de potasse. La solution alcaline jaune intense est alors refroidie dans un courant d'eau et additionnée de 2/25 de mole, environ 10 g, de sulfate de méthyle soit deux fois la quantité théorique nécessaire pour méthyler un seul OH. On agite vigoureusement 20 mn tout en continuant à refroidir ; l'O-Méthyl-éther cherché, étant très peu soluble dans les acalis aqueux, se sépare sous forme d'une huile épaisse jaune clair. On termine l'opération par un chauffage de 20 mn au bain-marie bouillant, alcalinise s'il y a lieu par addition de quelques cm³ de KOH 1,33 N, laisse refroidir et extrait deux fois avec 50 puis 30 cm³ d'éther. La solution alcaline aqueuse, acidifiée puis extraite à l'éther permet de récupérer quelques dcg. de produit de départ.

Les extraits éthérés principaux (50 + 30 cm³) sont réunis, séchés sur Na_2SO_4 puis traités par 2 pincées de charbon décolorant, ce qui les fait virer du rougeâtre au jaune. Après avoir chassé l'éther on reprend par 10 cm³ de méthanol ; la cristallisation, très lente, donne 5,6 g de beaux

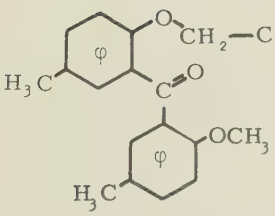
prismes massifs jaune pâle, F = 65°, soit 55 % de la théorie. En concentrant la solution alcoolique on recueille deux autres fractions, un peu moins pures, F = 64 et 63°, ce qui porte le rendement global à 76 - 78 %. En fin de cristallisation on récolte parfois quelques aiguilles massives incolores de diméthoxy -2, 2' diméthyl -5, 5' benzophénone F = 81 - 81°,5 déjà connue (82, 83, 84). La cétone F = 65° est à nouveau purifiée par cristallisation dans le méthanol, mais son point de fusion ne change pas. Elle est très soluble dans les solvants organiques usuels mais très peu soluble dans les alcalis aqueux qu'elle colore cependant en jaune vif.

Analyse, $C_{16}H_{16}O_3$, Calculé % C 74,97 H 6,29
Trouvé % C 75,08 H 6,13

O-Benzoyl ester. On agite vigoureusement durant 15 mn environ avec 5 cm³ de chlorure de benzoyle une suspension de 1,28 g d'hydroxy -2 méthoxy -2' diméthyl -5, 5' benzophénone finement pulvérisée dans 50 cm³ de soude 2N. On laisse reposer une heure à 0° et filtre le précipité formé de glomérules blancs : 1,8 g, soit un rendement sensiblement quantitatif. Ce produit brut est recristallisé dans une vingtaine de cm³ d'alcool ; on recueille ainsi 1,5 g de l'O-benzoylester attendu en tablettes incolores agglomérées, F = 125°,5.

Analyse, $C_{23}H_{20}O_4$, PM = 360,4, Calculé % C 76,64 H 5,59
Trouvé % C 76,88 H 5,57

4/ *(Méthoxy -2' méthyl -5' benzoyl) -2 méthyl -4 phénoxyacétate d'éthyle* (XXIII).



PM = 342,4

On fait bouillir, à léger reflux durant 4H 30 en présence de 11 g de K_2CO_3 anhydre, une solution de 5,12 g d'hydroxy -2 méthoxy -2'diméthyl -5, 5' benzophénone soit 1/50 mole et de 6,5 g soit 1/25 mole de bromacétate d'éthyle (105) fraîchement distillé, dans 40 cm³ de butanone sèche. La majeure partie du solvant est ensuite chassée sous vide, au bain-marie, et le résidu traité par 50 - 60 cm³ d'eau. Il se sépare une huile épaisse, jaune clair, qui prend généralement en masse au bout de quelques heures : le rendement en produit brut est à peu près quantitatif. On purifie cet ester phénoxyacétique substitué par cristallisation dans une quinzaine de cm³ d'alcool ; il se dépose sous forme de concrétions constituées de fines aiguilles incolores F = 60 - 61°. Après concentration de la solution alcoolique le rendement en produit pur effectivement récupéré est de 70 - 75 %. Une nouvelle cristallisation dans l'alcool donne un composé F = 61°, très soluble dans tous les solvants usuels sauf le cyclohexane.

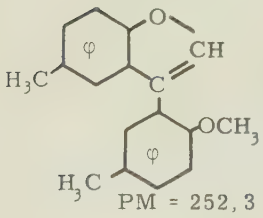
Analyse, $C_{20}H_{22}O_5$, Calculé % C 70,15 H 6,47
Trouvé % C 70,39 H 6,23

Remarque. Il semble bien que cet ester phénoxyacétique substitué puisse exister sous deux formes allotropiques. En effet, lors de la première préparation de ce composé nous avions obtenu un produit brut F = 80 - 81°, puis 86 - 86°,5 après cristallisation dans le méthanol. Nous n'avons malheureusement pas conservé d'échantillon de cette substance qui avait été aussitôt saponifiée puis transformée en méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone.

4 bis - *Acide (méthoxy -2' méthyl -5' benzyol)-2 méthyl -4 phénoxyacétique.*

On traite 1/50 mole de l'ester précédent par 80 cm³ de KOH méthanolique 2N à l'ébullition à reflux pendant 5 mn. La solution alcoolique jaune est ensuite évaporée sous vide et le résidu repris par l'eau et acidifié par HCl. Le produit cherché précipite sous forme d'une masse résineuse jaune sâle ; on l'extrait à l'éther, mais après avoir chassé le solvant il ne reste qu'une huile jaune que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser.

5/ *Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone* (XIX).



PM = 252,3

L'acide phénoxyacétique substitué ci-dessus est porté 1/2 heure à l'ébullition dans 25 cm³ d'anhydride acétique, en présence de 6 g de $CH_3 - CO_2Na$ anhydre. Après refroidissement on verse dans un excès d'eau et extrait à l'éther l'huile rougeâtre libérée par l'hydrolyse totale de l'anhydride acétique. Les extraits éthérés sont lavés au bicarbonate et séchés sur Na_2SO_4. On chasse l'éther, reprend à chaud par 10 cm³ de méthanol et traite par une solution bouillante de 5 g d'acide picrique dans 15 cm³ de méthanol. La solution obtenue,

rouge foncé, abandonne au refroidissement, avec un rendement de 35 à 40 % au maximum par rapport à l'ester phénoxyacétique de départ, la combinaison picrique en paillettes rouge vermillon F = 86 - 87°. Après purification par cristallisation dans l'alcool la substance fond bien à 88-88°,5, comme celle obtenue précédemment par une autre voie (chapitre VIII).

XII

SYNTHÈSE DE LA MÉTHYL -5 (MÉTHOXY -2' MÉTHYL -5' PHÉNYL) -2 COUMARONE

PREMIERE METHODE : SELON S. KAWAI ET COLL. (86) -

1/ *Hydroxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde.*

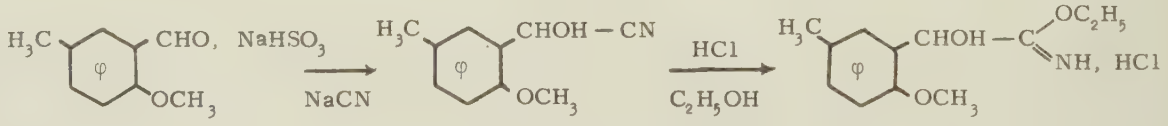
Nous l'avons préparé suivant Duff (89) par condensation du paracrésol avec l'hexaméthylène-tétramine au sein d'une solution chaude d'acide borique dans la glycérine et hydrolyse sulfurique de la méthylimine intermédiairement formée. Rendement en produit brut, F = 54 - 55°, obtenu par entraînement à la vapeur du mélange réactionnel : 20 à 25 %.

2/ *Méthoxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde.*

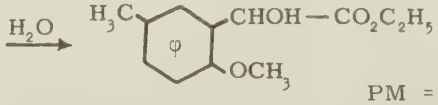
Ce composé a été obtenu par méthylation du précédent au moyen de sulfate de méthyle selon le mode opératoire proposé par "Organic Syntheses" (106) pour la préparation de l'aldéhyde vératrique (diméthoxy -3, 4 benzaldéhyde) à partir de la vanilline (hydroxy -4 méthoxy -3 benzaldéhyde). En fin d'opération, la couche huileuse est extraite à l'éther, lavée à la soude diluée et à l'eau puis agitée, après concentration, avec une solution saturée de bisulfite de sodium. On isole la combinaison bisulfitique avec un rendement de 90 à 95 %.

3/ *Méthoxy -2 méthyl -5 mandélate d'éthyle* (XXIX).

Cet ester est préparé à partir de la combinaison bisulfitique de l'aldéhyde précédent suivant une méthode calquée sur celle utilisée par Barger et Ewins (91) pour passer du pipéronal (méthylène dioxy -3, 4 benzaldéhyde) au méthylènedioxy -3, 4 mandélate d'éthyle. Les réactions successives sont les suivantes :



PM = 254



PM = 224,25

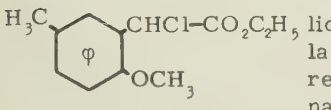
On met en suspension dans 105 cm³ d'eau additionnés de 26 cm³ de bisulfite de densité 1,33, 63,5 g soit 1/4 mole de combinaison bisulfitique finement pulvérisée. On additionne 300 cm³ d'éther, refroidit à 0° et verse en une seule fois dans le mélange, en agitant vigoureusement, 34 g de NaCN dissous dans 75 cm³ d'eau glacée. Après une demi-heure d'agitation à 0°, la combinaison bisulfitique a totalement disparu tandis qu'un précipité cristallin de Na_2SO_3 commence à se former. On rajoute 8 cm³ de bisulfite d = 1,33 et continue l'opération durant 1H 30. On filtre, décante la solution éthérée, la sèche une première fois sur Na_2SO_4, la concentre à 120 - 130 cm³ et la sèche à nouveau avant de lui additionner 16 cm³ d'alcool absolu puis de la soumettre, à 0°, à l'action d'un courant d'HCl gazeux sec.

La solution de nitrile mandélique substitué, ainsi traitée, devient orangée puis rouge et généralement le chlorhydrate de l'iminoester correspondant précipite au bout de 1H à 1H 30. Dans le cas contraire, faire passer un courant d'air sec dans la solution de manière à entraîner une partie de l'éther et l'excès d'HCl : il y a alors prise en masse. Le précipité, filtré et lavé à l'éther, est légèrement coloré en rose. Un séjour de la liqueur mère à la glacière durant 24 à 48 heures

fournit généralement une nouvelle quantité de chlorhydrate d'iminoester. Au total on récupère après un séchage prolongé à l'air une cinquantaine de grammes de ce composé.

Placé dans 500 cm³ d'eau il se dissout rapidement mais s'hydrolyse aussitôt pour donner l'ester mandélique correspondant. On porte 5 mn à l'ébullition pour parfaire l'hydrolyse, extrait à l'éther, lave au bicarbonate puis à l'eau, sèche et enfin distille sous pression réduite. Le méthoxy -2 méthyl -5 mandélate d'éthyle est recueilli entre 163 et 165° sous 7 mm, il est légèrement jaunâtre sous forte épaisseur (Kindler et coll. (92) donnent Eb_{10} = 174°). Le rendement est de 25 g soit environ 45 % de la théorie par rapport à la combinaison bisulfitique de départ.

4/ α - *chloro méthoxy -2 méthyl -5 phénylacétate d'éthyle* (XXX).

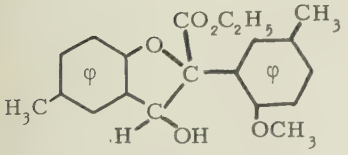


PM = 242,7

On fait bouillir à reflux, pendant 4 heures, 22,4 g de l'ester mandélique précédent dans 50 g de chlorure de thionyle soit un peu plus de 4 fois la quantité théorique. L'excès de $SOCl_2$ est chassé sous vide et le résidu repris à l'éther. On lave la solution ainsi obtenue à l'eau puis au bicarbonate pour enlever toute trace d'acidité. On sèche sur Na_2SO_4 et chasse l'éther au bain-marie ce qui laisse un résidu huileux rose qui cristallise peu après. Le rendement en produit brut, F = 55 - 56°, peut atteindre jusqu'à 92 % de la théorie. Cet ester α - chloré, très soluble dans les principaux solvants organiques, est purifié par cristallisation dans le méthanol, à raison de 1 g pour 1,5 cm³ de solvant ; on obtient de gros prismes incolores F = 57°.

Analyse, $C_{12}H_{15}ClO_3$, Calculé % C 59,38 H 6,23
Trouvé % C 59,64 H 6,28

5/ *Hydroxy -3 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumaranne carboxylate -2 d'éthyle* (XXXI)XI).

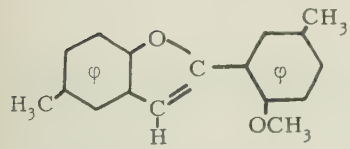


PM = 342,4

On chauffe à reflux durant 4 heures, sous agitation, une solution de 12,2 g, soit 1/20 mole de l'ester α - chloré précédent et de 7 g d'hydroxy -2 méthyl -5 benzaldéhyde dans 50 cm³ de butanone, en présence de 13,8 g de K_2CO_3 anhydre et de 0,8 g de KI finement pulvérisé. L'opération terminée, on distille la majeure partie de la butanone et reprend par 100 cm³ d'eau et 300 cm³ d'éther. La solution éthérée est lavée plusieurs fois au carbonate de sodium puis à l'eau, elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4. On chasse l'éther et dissout l'huile résiduelle jaune dans 20 - 25 cm³ d'alcool bouillant. La majeure partie du produit cristallise au refroidissement, 8,5 g environ, puis après concentration de la solution alcoolique : 1,6 g. Le rendement en produit brut est de l'ordre de 60 % ; il est plus ou moins jaunâtre et fond de 111 à 115° car il s'agit vraisemblablement d'un mélange de 2 isomères géométriques cis-trans. Après deux cristallisations dans l'alcool, ce phényl -2 coumaranne substitué se présente en paillettes d'un blanc nacré F = 116 - 117°.

Analyse, $C_{20}H_{22}O_5$, Calculé % C 70,15 H 6,47
Trouvé % C 70,04 H 6,44

6/ *Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone* (XXVI).



PM = 252,3

L'ester précédent, 6,85 g soit 1/50 mole, est dissous dans 80 cm³ de méthanol chaud puis saponifié par 5 mn d'ébullition avec 20 cm³ de potasse méthanolique 5N. On chasse l'alcool sous vide et dissout le résidu jaune vif dans l'eau ; en acidifiant par HCl on précipite l'acide hydroxy -3 méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumaranne carboxylique -2, sous forme d'une gomme jaune-verdâtre donnant une masse dure et friable au bout de 24 à 48 heures. Ce produit brut ne présente pas de point de fusion net : par projection sur le bloc il fond en bouillonnant vers 150 - 160°. N'ayant pas réussi à l'obtenir sous une forme cristalline pure, nous l'avons traité tel quel par 25 cm³ de quinoléine fraîchement distillée en vue de sa transformation en méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone par décarboxylation et élimination d'une mole d'H_2O.

La solution quinoléïnique est chauffée lentement au bain d'huile ; le dégagement de CO_2 commence vers 150° et cesse 1/2 heure après environ, alors que l'on a atteint 180°. On arrête le chauffage lorsque le bain d'huile arrive à 200°. Après refroidissement la solution, rouge foncé est reprise par l'éther, lavée 5 - 6 fois à l'acide chlorhydrique puis au carbonate de sodium M/2 et en-

fin à l'eau. Après avoir séché et chassé l'éther, le résidu est repris par 20 cm^3 d'éthanol absolu et porté une heure à l'ébullition en présence de charbon actif. On filtre, concentre à 7 - 8 cm^3 ce qui permet de récupérer après refroidissement 0,7 g environ d'aiguilles prismatiques ocracées F = 115 - 116° (Rdt : 14 % par rapport à l'ester de départ). On peut encore récolter 0,15 g de produit impur en concentrant la solution mère. La substance ainsi préparée fond à 116 - 116°,5 après recristallisation dans l'alcool et on ne constate aucune dépression du point de fusion par mélange avec celle que nous avons préparée par la méthode de Davies et Middleton (voir ci-dessous).

DEUXIEME METHODE : SELON DAVIES ET MIDDLETON (88) -

1/ *Méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone* (93 à 98).

$C_{10}H_{12}O_2$, PM = 164,2

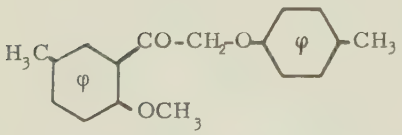
Cette cétone a été préparée par synthèse de Friedel et Crafts en utilisant comme solvant un excès d'éther méthylique du paracrésol. A une solution de 1 mole de CH_3COCl dans 2,5 moles d'éther méthylique du paracrésol, on ajoute en une demi-heure 1 mole d'$AlCl_3$ grossièrement pulvérisé tout en agitant et en refroidissant dans un courant d'eau. L'addition d'$AlCl_3$ provoque un abondant dégagement d'HCl ; lorsqu'elle est terminée, on laisse revenir à la température ambiante et abandonne 24 heures à l'abri de l'humidité atmosphérique. La solution rouge foncé est alors versée sur un mélange de glace et d'HCl. On extrait deux fois à l'éther, lave plusieurs fois à la soude diluée puis à l'eau et sèche sur Na_2SO_4. L'éther est chassé au bain-marie et le résidu distillé sous pression réduite. On récupère d'abord 55 % environ de l'éther méthylique du paracrésol mis en oeuvre Eb_{14} = 68 - 70°, utilisable tel quel pour une nouvelle préparation puis la cétone cherchée Eb_{14} = 135 - 136°, N_0^{20} = 1,5360, incolore à légèrement jaunâtre sous forte épaisseur, avec un rendement de 60 à 65 %.

2/ α - *bromo méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone* (100, 101).

$C_{10}H_{11}BrO_2$, PM = 243,1

Pour préparer ce composé, nous avons suivi d'assez près le mode opératoire préconisé par Pendse et Limaye (101). A une solution de 32,8 g, soit 0,2 mole, de la cétone précédente dans 260 cm^3 d'éther, on additionne en agitant légèrement 32 g de brome dissous dans 100 g d'acide acétique. Cette addition dure 40 à 45 mn ; au début la décoloration est quasi instantanée, elle devient ensuite plus difficile et n'est complète que 40 à 50 mn après la fin de l'addition. On verse alors la solution jaune verdâtre dans un litre d'eau, décante et lave l'extrait éthéré avec une solution de bicarbonate jusqu'à cessation de l'effervescence. Après avoir séché sur Na_2SO_4 on distille l'éther ce qui laisse un résidu qui prend généralement en masse au refroidissement. On le recristallise dans 50 cm^3 d'alcool bouillant et recueille ainsi 34 g environ, soit 70 % de la théorie, du dérivé monobromé cherché F = 71° (en concentrant la solution alcoolique on recueille encore quelques grammes de produit). Après une nouvelle cristallisation dans l'alcool on obtient une substance en grandes aiguilles massives incolores, F = 72 - 72°,5 alors que Kroll Pfeiffer et Schneider (100) donnent 74 - 75° et Pendse et Limaye (101) 77°.

3/ α - *paratolyloxy méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone* (XXXIV).

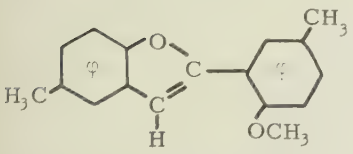


PM = 270,3

On chauffe à reflux sous agitation mécanique durant 4 heures dans 100 cm^3 d'acétone anhydre 0,1 mole de paracrésol et 0,1 mole de la cétone bromée précédente, en présence de 13,8 g soit également 0,1 mole de K_2CO_3 anhydre. Une partie du produit formé précipite en cours de réaction, aussi doit-on ajouter en fin d'opération 40 - 50 cm^3 d'acétone de manière à dissoudre toute la partie organique et à pouvoir filtrer à chaud les sels minéraux formés $KHCO_3$ et KBr. On récupère ainsi 15 à 16 g de substance F = 128 - 129° puis à nouveau 6g environ par concentration de la solution acétonique. (Une variante pour isoler le produit formé consiste à verser le mélange réactionnel dans 1 litre d'eau). Une nouvelle cristallisation dans l'acétone fournit un produit pur, parfaitement incolore, en magnifiques aiguilles plates de plusieurs centimètres de longueur ; rendement 75 %, F = 130 - 130°,5. Les solubilités à chaud et à froid, dans l'acétone, sont respectivement de l'ordre de 1 g pour 5 cm^3 et pour 30 - 35 cm^3 ; le benzène convient également pour la purification de ce composé : on obtient dans ce cas des paillettes à éclat nacré.

Analyse, $C_{17}H_{18}O_3$, Calculé % C 75,53 H 6,71
Trouvé % C 75,52 H 6,58

4/ Méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone (XXVI).



PM = 252,3

L'acide polyphosphorique nécessaire pour effectuer cette réaction est préparé en dissolvant à chaud 80 g de P_4O_{10} dans 60 g d'acide phosphorique à 85 %, d = 1,71. Ces 140 g d'acide polyphosphorique sont préchauffés à 80 - 90°, on y ajoute alors en une seule fois 10,8 g, soit 1/25 mole d'α - paratolyloxy méthoxy -2 méthyl -5 acétophénone finement pulvérisée. Le mélange est chauffé 3 heures 1/2 à 100° en maintenant constamment une bonne agitation. La masse visqueuse qui est passée du rouge-violet au rouge-vermillon est versée, encore chaude, dans 600 cm³ d'eau vigoureusement agitée. Il se sépare une huile qui cristallise complètement au bout de 1 à 2 jours. Le rendement en produit brut jaune-brun, F = 113 - 114°, est sensiblement quantitatif : 10 grammes. On le recristallise dans 125 - 130 cm³ d'alcool absolu (les solutions dans l'alcool à 95 ont en effet une forte tendance à se démixter avant que la cristallisation ne commence), ce qui permet de recueillir d'un seul coup 8 g de substance (Rdt 80 %) en aiguilles prismatiques jaune-ocre F = 115 - 115°,5. Une nouvelle purification en présence de charbon décolorant est nécessaire pour obtenir un produit pur en aiguilles jaune pâle, F = 116 - 116°,5, alors que Dann et coll. (85) donnent 116 - 117°,5.

Analyse, $C_{17}H_{12}O_2$, Calculé % C 80,92 H 6,39
Trouvé % C 80,95 H 6,25

Ce composé est soluble en jaune vif, virant peu à peu au jaune verdâtre, dans H_2SO_4 concentré alors que son isomère, la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone donne une coloration rouge-violet intense.

Combinaison picrique. On dissout à l'ébullition dans 20 cm³ d'alcool 1 g, soit très sensiblement 1/250 mole, de substance et la quantité équimoléculaire d'acide picrique soit 0,92 g. La combinaison moléculaire-cristallise de cette solution rouge foncé en aiguilles rouge grenat fondant nettement par projection à 131 - 132°, rendement 1,5 g. Séché à 80°, ce produit est pur pour l'analyse.

Analyse, $C_{23}H_{19}N_3O_9$, PM = 481,4 :

Calculé % C 57,38 H 3,98 N 8,73
Trouvé % C 57,35 H 4,08 N 8,55

RÉSUMÉ

Notre travail a été consacré à l'étude des produits de condensation du dioxosuccinate de méthyle avec quelques phénols substitués en para par un groupement alcoyle ou alcoxyle. Il s'est avéré en effet que les phénols portant en para un groupement électro-attractif tel que Cl ne se condensent pas avec le dioxosuccinate, du moins dans les conditions opératoires que nous avons utilisées.

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à établir la constitution du produit de condensation A obtenu avec le paracrésol. Pour cela nous avons soumis ce composé à deux séries de transformations :

- La première suite de transformations comporte essentiellement une hydrolyse en milieu acide qui scinde A en acide oxalique et en une γ - lactone : la méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2, puis l'action du sulfate de méthyle en milieu alcalin sur cette γ - lactone. On aboutit ainsi à l'ester méthylique de l'acide bis (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique, acide dont nous avons pu faire la synthèse par ailleurs selon une méthode originale, utilisant également le dioxosuccinate de méthyle comme point de départ.

- La deuxième suite de transformations est plus complexe aussi n'en rappelerons-nous pas ici toutes les étapes. Nous retiendrons simplement que l'on aboutit finalement à la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone dont nous avons fait ensuite la synthèse par une méthode qui ne laisse subsister aucun doute sur sa constitution. D'ailleurs pour plus de sécurité, nous avons également préparé son isomère la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone, et cela par deux voies différentes.

Dans une deuxième partie, nous avons mis en évidence l'isomérisation thermique irréversible de la substance A dérivée de la 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromènone -6, pour donner le composé B qui dérive, lui, de la phényl -4 chromannedione -2, 3. Nous avons ensuite établi la constitution de B par une série de transformations qui nous ont conduits d'une part au dihydroxy -2, 2' diméthyl -5, 5' diphénylméthane, déjà connu, et d'autre part à l'acide bis (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique, déjà rencontré dans l'étude de A.

Pour terminer enfin nous avons appliqué notre technique de condensation avec le dioxosuccinate de méthyle à trois autres phénols parasubstitués : le paraméthoxyphénol et les diméthyl -2, 4 et -3, 4 phénols. Cela nous a permis de préparer trois nouvelles substances de type A, lesquelles s'isomérisent en trois composés de type B sous l'action de la chaleur. Particulièrement intéressante est l'action du diazométhane sur les composés A puisque l'on obtient deux O-méthyléthers isomères C et D en proportions variables avec la nature et la position des substituants fixés sur les noyaux aromatiques. Nous avons enfin étudié l'hydrolyse acide de A qui conduit à des γ - lactones E dérivant de l'(hydroxy -2' phényl) -3 coumarannone -2, et la saponification de B qui permet d'obtenir des δ - lactones I dérivant de l'(hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2,3. Les composés de type A, B, C, D, I et K (O-méthyléther de I) appartiennent à des séries hétérocycliques dont on ne connaît actuellement que fort peu de représentants.

BIBLIOGRAPHIE

(1) BARTH L. - Monatsh. Chem., 1880, *1* , 869.

(2) KEKULE A. - Ann. Chem., 1883, *221* , 238.

(3) THIELE J. et DRALLE E. - Ann. Chem., 1898, *302* , 291.

(4) FILIPPO H. - Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1910, *29*, 113.

(5) MANUEL SANZ BURATA - Rev. real acad. scienc. (Madrid), 1955, *49*, 23. - Chem. Abstr., 1956, *50*, 7 113 a.

(6) FENTON H.J.H. - J. Chem. Soc., 1895, *67* , 48.

(7) FENTON H.J.H. - J. Chem. Soc., 1898, *73* , 71 et 481.

(8) HERBERT R.W. et coll. - J. Chem. Soc., 1933, 1289.

(9) OHLE H. - Ber., 1934, *67*, 1760.

(10) HARTREE E.F. - J. Amer. Chem. Soc., 1953, *75* , 6 244.

(11) GUPTA M.P. - J. Amer. Chem. Soc., 1953, *75* , 6 312.

(12) ANSCHUTZ R. et PARLATO E. - Ber., 1892, *25* , 1975.

(13) GUYOT A. et GRY A. - Bull. Soc. Chim., (4) 1910, *7*, 902.

(14) GUYOT A. et ESTEVA G. - Bull. Soc. Chim., (4), 1908, *3*, 803.

(15) GUYOT A. et ESTEVA G. - C.R. Acad. Sci., 1909, *148*, 564 et 719.

(16) ESTEVA G. - Thèse de doctorat de l'Université de Nancy, 1910.

(17) GUYOT A. - C. R. - Acad. Sci., 1909, *149*, 788.

(18) GUYOT A. et GRY A. - C.R. Acad. Sci., 1909, *149*, 928.

(19) GUYOT A. et ROUSTCHINSKI A. - Bull. Soc. Chim., (4) 1911, *9*, 331.

(20) ROUSTCHINSKI A. - Thèse de doctorat de l'Université de Nancy, 1911.

(21) GUYOT A. et MICHEL E. - Bull. Soc. chim., (4), 1908, *3*, 803.

(22) GUYOT A. et MARTINET J. - C.R. Acad. Sci., 1913, *156* , 1 625.

(23) MARTINET J. - Ann. chim., (9) 1919, *11* , 15.

(24) MARTINET J. et BONNEFOY J. - C.R. Acad. Sci., 1921, *172*, 220.

(25) MARTINET J. et DANSETTE A. - Bull. Soc. chim., 1929, *45*, 101.

(26) GUYOT A. et MICHEL E. - C.R. Acad. Sci., 1909, *148*, 229.

(27) MICHEL E. - Thèse de doctorat de l'Université de Nancy, 1911.

(28) MARTINET J. et VACHER F. - Bull. Soc. chim., 1922, *31* , 435.

(29) GUYOT A. et BADONNEL V. - C.R. Acad. Sci., 1909, *148*, 847.

(30) CERUTTI E. - C.R. Acad. Sci., 1954, *238* , 2 540 et 1954, *239* , 1 301.

(31) CERUTTI E. - Annales Scientifiques de l'Université de Besançon, 1957, fasc. 3, page 13.

(32) MARTINET A. - C.R. Acad. Sci., 1956, *242* , 2 358 et 1956, *243*, 278.

(33) MARTINET A. - Annales Scientifiques de l'Université de Besançon, 1957, fasc. 3, page 27.

(34) CERUTTI E. - Bull. Soc. Chim., 1957, 980.

(35) CERUTTI E. - Bull. Soc. Chim., 1960, 5.

(36) CERUTTI E. - Bull. Soc. Chim., 1961, 1263 et 1481.

(37) RABISCHONG J. - Bull. Soc. Chim., (3) 1904, *31*, 78.

(38) ADICKES F. et KRAWCZYK V. - Ber., 1941, *74*, 1389.

(39) FOX H.H. - J. Org. Chem., 1947, *12*, 535.

(40) GOODWIN S. et WITKOP B. - J. Amer. Chem., Soc., 1954, *76*, 5 599.

(41) WAHL A. - Bull. Soc. Chim., (4) 1908, *3*, 22.

(42) BOUVEAULT L. et WAHL A. - Bull. Soc. Chim., (3) 1903, *29*, 963 et 1905, *33*, 475 et 552.

(43) HAUSSLER A. - Chem. Zbl., 1927 (I) 1741 ; D.R.P. 447. 838 ; U.S.P., 1 614 195.

(44) PATTERSON T.S. et LAMBERTON A.H. - J. Chem. Soc., 1937, 963.

(45) ERLENMEYER H., BITTERLIN O. et WEBER H.M. - Helv. chim. Acta, 1939, *22*, 703.

(46) AUWERS (von) K. - Ber., 1918, *51*, 1121.

(47) ANSCHUTZ R. et PAULY H. - Ber., 1894, *27*, 1305.

(48) FARINA F. - Anales real. soc. espan. fis. y quim., 1953, *49 B*, 599 - Chem. Abstr., 1954, *48*, 4 524 e.

(49) NEUNHOEFFER O. et PAUL H. - J. Prakt. Chem., (4) 1957, *4*, 257.

(50) RICCA B. - Gazz. chim. Ital., 1927, *57*, 276.

(51) BECKH W. - Ber, 1897, *30*, 154.

(52) WAHL A. - C.R. Acad. Sci., 1908, *147*, 57.

(53) ANSCHUTZ R. et PAULY H. - Ber., 1895, *28*, 65.

(54) WISLICENUS W. et JENSEN A. - Ber., 1892, *25*, 3 451.

(55) PRAGER B. - Ann. Chem., 1905, *338*, 360.

(56) ARISON B.H. et coll. - Chem. and Ind. (London), 1958, 1627.

(57) TANNER E.M. - Spectrochim. Acta, 1959, 20.

(58) ANSCHUTZ R. et GELDERMANN H. - Ann. Chem., 1891, *261*, 130.

(59) ANSCHUTZ R. - Ann., Chem., 1897, *294*, 224.

(60) CHATTAWAY F.D. et HUMPHREY W.G. - J. Chem. Soc., 1927, 1324 et 2 796.

(61) BERGMANN E.D. et SHAHAK I. - J. Chem. Soc., 1960, 462.

(62) Synthèses organiques, Masson et Cie, Paris 1949, Volume 2, page 431.

(63) Synthèses organiques, Masson et Cie, Paris 1949, Volume 2, page 276.

(64) KING H.I., HOLLAND R.H., REED F.P. et ROBERTSON A. - J. Chem. Soc., 1948, 1672.

(65) GOVINDACHARI T.R., NAGARAJAN K. et PAI B.R. - J. Chem. Soc., 1956, 629.

(66) BOWYER W.J., ROBERTSON A. et WHALLEY W.B. - J. Chem. Soc., 1957, 542.

(67) EMERSON O.H. et BICKOFF E.M. - J. Amer. Chem. Soc., 1958, *80*, 4 381.

(68) STOERMER R. et KIPPE O. - Ber., 1903, *36*, 3 992.

(69) MOTYLEWSKI S. - Ber., 1909, *42*, 3 148.

(70) ROSSING A. - Ber., 1884, *17*, 2 988.

(71) Rap E., Gazz. chim. Ital., 1895, *25* II, 285.

(72) STOEMER R. - Ber., 1897, *30*, 1700 et Ann. Chem., 1900, *312*, 249.

(73) STOERMER R. et SCHAFFER M. - Ber., 1903, *36*, 2 863.

(74) KOSTANECKI (von) St. et TAMBOR J. - Ber., 1909, *42*, 902.

(75) DUMONT H. et KOSTANECKI (von) St. - Ber., 1909, *42*, 911.

(76) ABELIN J. et KOSTANECKI (von) St., Ber., 1910, *43*, 2 157.

(77) REICHSTEIN T. et coll. - Helv. Chim. Acta., 1935, *18*, 816.

(78) JOHNSON P.C. et ROBERTSON A. - J. Chem. Soc., 1950, 2 381.

(79) BAEYER A. et DREWSEN V. - Ann. Chem., 1882, *212*, 344.

(80) REILLY J. et DRUMM P.J. - J. Chem. Soc., 1927, 2 814.

(81) DECKER H., FELLENBERG (von) Th. et FERRARIO E. - Ann. Chem., 1907, *356*, 316.

(82) QUELET R. - C.R. Acad. Sci., 1934, *198*, 102.

(83) LETSINGER R.L. et SCHNIZER A.W. - J. Org. chem., 1951, *16*, 869.

(84) HOLMBERG G.A. - Acta Chem. Scand., 1952, *6*, 1137. Chem. Abstr., 1953, *47*, 9 299 h.

(85) DANN O., LANG J. et VOHL H. - Ann. Chem., 1960, *631*, 116.

(86) KAWAI S., NAKAMURA T. et SUGIYAMA N. - Ber., 1939, *72*, 1146.

(87) STOERMER R. et REUTER M. - Ber., 1903, *36*, 3 981.

(88) DAVIES W. et MIDDLETON S. - J. Chem. Soc., 1958, 822.

(89) DUFF J.C. - J. Chem. Soc., 1941, 547.

(90) ADAMS R. et MONTGOMERY E. - J. Amer. Chem. Soc., 1924, *46*, 1518.

(91) BARGER G. et EWINS A.J. - J. Chem. Soc., 1909, *95*, 552.

(92) KINDLER K., METZENDORF W. et DSCHI-YIN-KWOK - Ber., 1943, *76*, 308.

(93) AUWERS (von) K. - Ann. Chem., 1915, *408*, 248 et Ber., 1912, *45*, 988.

(94) NOLLER C.R. et ADAMS R. - J. Amer. Chem., Soc., 1924, *46*, 1892.

(95) STADNIKOFF G. et BARYSCHEWA A. - Ber., 1928, *61*, 1999.

(96) LUR'e S.I. et GOLOVACHEVA A. Ya. - J. gen. chem. (U.R.S.S.), 1943, *13*, 189 et 195 - Chem. Abstr., 1944, *38*, 1483.

(97) HORTON W.J. et SPENCE J.T. - J. Amer. Chem. Soc., 1955, *77*, 2 894 et 1958, *80*, 2 453.

(98) WARMAN K. et KACHRU C.N. - J. Vikram Univ., 1959, *3*, 1 - Chem. Abstr., 1960, *54*, 10 941 c.

(99) GARDNER P.D. - J. Amer. Chem. Soc., 1954, *76*, 4 550.

(100) KROLLPFEIFFER F. et SCHNEIDER K. - Ber., 1928, *61*, 1286.

(101) PENDSE H.K. et LIMAYE S.D. - Rasayanam, 1955, *2*, 80 - Chem. Abstr., 1956, *50*, 11 333 c.

(102) ERLENMEYER E. et STADLIN W. - Ann. Chem., 1904, *337*, 289.

(103) B.A.S.F., D.R.P. - 301 451 ; Chem. Zbl, 1917 (II), 787.

(104) EKSTROM G. - Svensk Kem. Tid., 1950, *62*, 113 - Chem. Abstr., 1951, *45*, 3 826 d.

(105) Organic Syntheses, John Wiley and Sons, New-York 1955, Collective volume 3, p. 381.

(106) Synthèses Organiques, Masson et Cie, Paris 1949, Volume 2, page 143.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. 7

LES ESTERS DIOXOSUCCINIQUES. 9

Dioxosuccinate de méthyle. 9
Dioxosuccinate d'éthyle. 9

PREMIERE PARTIE : PARTIE THEORIQUE. 13

I - Etude du produit primaire de la condensation avec la paracrésol, A, ou hydroxy -6a diméthyl -2, 10 oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromène carboxylate -11b de méthyle. 15

- Nomenclature. 15
- Isomérie. 16
- Acétylation. 16
- Hydrolyse acide : obtention de la méthyl -5 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarannone -2 (IX). 16
- Synthèse de l'acide bis (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique (XI). 17
- Action du diazométhane sur le composé A. 18
- Etude du composé XV : diméthyl -2, 10 benzofuro [2, 3 - c] chromènone -6. 20
- Synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone (XIX). 21
- Synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone (XXVI). 22

II - Etude du produit de transposition thermique de A : ou méthoxycarbonyl -4 méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 B. 25

- Hydrolyse acide : obtention de la méthyl -6 (hydroxy -2' méthyl -5' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (XXXVIII). 26
- Saponification. 27
- Fusion alcaline du composé XXXVIII. 27
- Action du diazométhane sur le composé XXXVIII. 28
- Action du sulfate de méthyle sur XXXVIII, obtention du bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) pyruvate de méthyle (XLIX). 28

CONCLUSION. 28

III - Condensation du dioxosuccinate de méthyle avec le paraméthoxyphénol et les diméthyl -2, 4 et -3, 4 phénols. 31

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE. 34

I - Préparation du dioxosuccinate de méthyle. 36

II - Condensation du dioxosuccinate de méthyle avec quelques phénols parasubstitués : obtention de dérivés méthylés ou méthoxylés de l'hydroxy -6a oxo -6 dihydro -6a, 11b 6H - benzofuro [2, 3 - c] chromènecarboxylate -11b de méthyle (type A)*. 37

---

*On trouvera pages 32 et 33 les tableaux récapitulatifs des formules types correspondant aux dénominations A, B,... L.

Pages

Action du diazométhane sur les composés A : obtention de composés de type C et D. . 38

III - Hydrolyse acide des composés A : obtention d'(hydroxy -2' phényl) -3 coumarannones -2 substituées (type E). 44
O-acétylesters F de E. 44

IV - Obtention d'esters diphénylacétiques substitués (type G). 48

V - Transposition thermique des composés A : obtention de dérivés de la méthoxycarbonyl -4 (hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (type B). 50
O-méthyléthers D de B. 50
O-acétylesters H de B. 50

VI - Saponification des composés B : obtention de dérivés de l'(hydroxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (type I). 54
Bis O-acétylesters, J, de la forme "hydroxy -3 coumarine". 54

VII - Saponification des composés D : obtention de dérivés de la (méthoxy -2' phényl) -4 chromannedione -2, 3 (type K). 57
O-acétylesters, L, de la forme "hydroxy -3 coumarine". 57

VIII - Composés particuliers à la série du paracrésol dérivant de A. 60

IX - Composés particuliers à la série du paracrésol dérivant de B. 63

X - Synthèse de l'acide bis - (méthoxy -2 méthyl -5 phényl) acétique. 66

XI - Synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -3 coumarone. 67

XII - Synthèse de la méthyl -5 (méthoxy -2' méthyl -5' phényl) -2 coumarone. 70

- Première méthode : selon S. Kawaï et collaborateurs. 70
- Deuxième méthode : selon Davies et Middleton. 72

RESUME. 74

BIBLIOGRAPHIE. 75

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

LA FREQUENCE DE VIBRATION DE VALENCE DU CARBONYLE EN CHIMIE ORGANIQUE

Vu et approuvé
Besançon, le 25 février 1963
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
R. JACQUEMAIN

Vu
et Permis d'imprimer :
Besançon, le 28 février 1963
Le Recteur de l'Académie de Besançon
F. PONTEIL

IMP. LOUIS-JEAN – GAP

Dépôt légal n° 174 – 1963